

# AUMENTARE FARMACOLOGICAMENTE LE HDL RIMANE SOSTANZIALMENTE UN'ILLUSIONE?

*A. Zambon*

**Clinica Medica 1 - Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche  
Università degli Studi di Padova.**

## **Introduzione**

Le malattie cardiovascolari rimangono la principale causa di morbilità e mortalità nei paesi occidentali, a dispetto dei significativi progressi raggiunti in campo diagnostico e terapeutico. Benché la correzione dell'ipercolesterolemia, in particolare degli elevati livelli di LDL-C, mediante l'utilizzo delle statine abbia ridotto l'incidenza di cardiopatia ischemica del 30% circa, rimane un consistente rischio cardiovascolare residuo anche in presenza di una riduzione marcata dei livelli di LDL-C<sup>1</sup>. Di conseguenza si è sviluppato un rinnovato interesse per strategie alternative di prevenzione cardiovascolare, complementari alla correzione del LDL-C: tra queste, particolare interesse viene riposto nella possibilità di influenzare i livelli di colesterolo HDL per potenziare i meccanismi antiaterogeni che vedono tali lipoproteine giocare un ruolo chiave.

## **Colesterolo HDL e malattia cardiovascolare**

Ridotti livelli di HDL-C sono relativamente comuni nella popolazione generale, in particolare HDL-C < 35 mg/dl è presente nel 16-18% della popolazione maschile e nel 4-6% della popolazione femminile in età fertile<sup>2</sup>. Basso HDL-C rappresenta una componente caratteristica dell'assetto lipidico della sindrome metabolica che ha una prevalenza nella popolazione italiana del 17-20% negli individui adulti di età superiore a 20 anni. Numerosi studi epidemiologici hanno messo in luce che bassi livelli di HDL-C sono un fattore di rischio indipendente di malattia cardiovascolare<sup>2</sup>: nello studio di Framingham il 43-44% degli eventi coronarici è insorto in pazienti con livelli di HDL-C < 40 mg/dl. Livelli di HDL-C < 35 mg/dl sono associati ad un rischio di malattia cardiovascolare di otto volte superiore rispetto agli individui di stesso

nesso ed età con HDL-C >65 mg/dl<sup>3</sup>. Studi osservazionali hanno dimostrato che per ogni riduzione pari ad 1 mg/dl di HDL-C, si assiste ad un incremento del 2-3% del rischio cardiovascolare: d'altro canto ogni incremento del colesterolo HDL di 1 mg/dl si associa ad una riduzione del 6% di morte coronarica, indipendentemente dai livelli di LDL-C<sup>4</sup>. È palese quindi il motivo del rinnovato interesse a presidi farmacologici ed a modifiche dello stile di vita atti ad incrementare la colesterolemia HDL.

### Meccanismi ateroprotettivi delle HDL

Benché appaia chiaro l'effetto ateroprotettivo delle HDL, i meccanismi alla base dell'efficacia antiaterogena di tali lipoproteine sono a tutt'oggi oggetto di studio. È plausibile che le HDL proteggano dall'insorgenza di patologia cardiovascolare precoce attraverso meccanismi fisiologici multipli che includono sia il trasporto dai tessuti periferici al fegato dell'eccesso di colesterolo (trasporto inverso del colesterolo), sia meccanismi indipendenti dal colesterolo<sup>5</sup>.

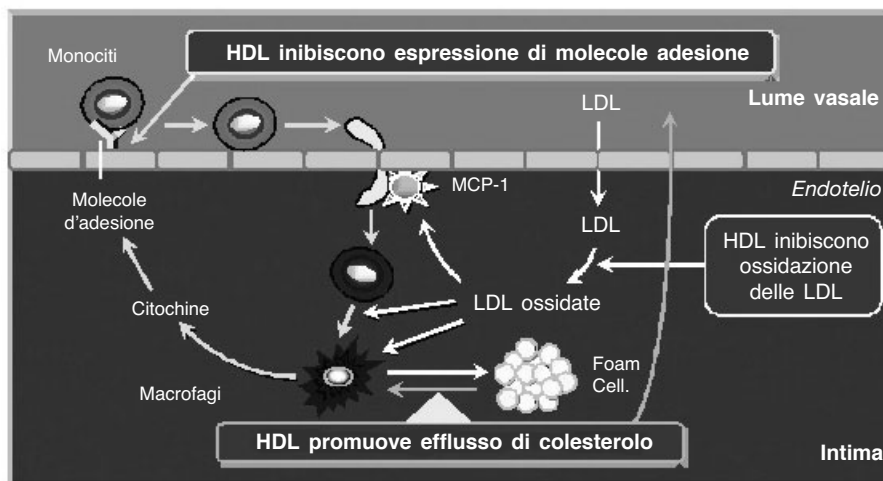


Fig. 1. HDL: effetti antiaterogeni

Brevemente, il trasporto inverso del colesterolo comporta il trasferimento del colesterolo in eccesso, ad es. presente nei macrofagi della parete arteriosa (cellule schiumose), al fegato tramite le HDL, con conseguente catabolismo del colesterolo stesso o sua eliminazione con la bile.

L'intestino ed il fegato sintetizzano l'apoproteina A-I (Apo A-I), componente proteica fondamentale delle HDL, che è in grado di interagire con una proteina chiamata ABCA1 (ATP Binding Cassette Transporter A1) localizzata anche sulla superficie dei macrofagi che gioca un ruolo chiave nel trasporto del colesterolo dal comparto intracellulare alle HDL sulla superficie della cellula. Il colesterolo così incorporato nelle HDL (HDL nascenti) viene quindi esterificato contribuendo alla formazione di HDL mature che possono "scari-

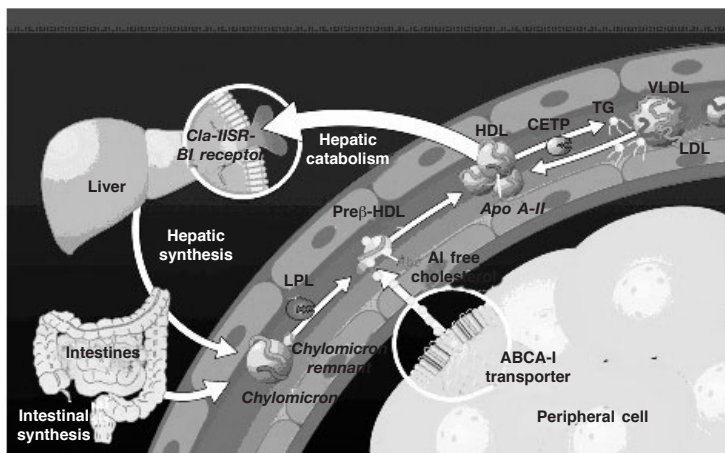


Fig. 2. HDL: trasporto inverso del colesterolo. LPL: lipoproteina lipasi; CETP: cholesteryl ester transfer protein; SR-B1: scavenger receptor type B1; ABCA1: adenosine triphosphate-binding cassette transporter A1

care” il colesterolo in due modi: 1) direttamente, raggiungendo la superficie degli epatociti e interagendo con un recettore specifico conosciuto con il nome di SR-B1 che permette l’uptake selettivo del colesterolo dalle HDL all’epatocita; 2) indirettamente, tramite l’azione di una proteina chiamata CETP (Cholesteryl ester transfer protein) che sposta il colesterolo dalle HDL alle LDL e VLDL, in cambio di trigliceridi. Le VLDL e LDL (ricche di colesterolo assunto dalle HDL) vengono quindi assunte dal fegato tramite il recettore per apo B 100<sup>6</sup>.

Le HDL giocano un ruolo fondamentale in altri meccanismi (colesterolo-indipendenti) che ne determinano il loro effetto antiaterogeno. Tra quest’ultimi vanno ricordati: l’effetto antiossidante protettivo esercitato dalle HDL nei confronti dell’ossidazione delle LDL, gli effetti antinfiammatori diretti sulla parete arteriosa, gli effetti antitrombotici/profibrinolitici (riduzione dell’aggregabilità piastrinica) e vasoprotettivi sulla produzione di ossido nitrico e sulla disfunzione endoteliale in generale, rallentando ad esempio la produzione di molecole di adesione endoteliali e riducendo in tal modo l’infiltrazione monocitaria all’interno della parete arteriosa (infiammazione)<sup>5,7</sup>.

Riassumendo, le HDL esercitano una serie di effetti ateroprotettivi che risultano utili nella prevenzione dell’aterosclerosi, delle sindromi coronariche acute e, verosimilmente, della ristenoasi post-angioplastica coronarica.

### Approcci non farmacologici per aumentare i livelli di HDL-C

Alcuni accorgimenti relativi allo stile di vita sono in grado di incrementare i livelli di HDL-C e ridurre di conseguenza il rischio di malattia cardiovascolare. Un regolare esercizio aerobico è in grado di incrementare il colesterolo HDL di circa il 5% nell’arco di due mesi (Tabella I)<sup>8</sup>. Per un effetto ottimale, l’attività fisica dovrebbe includere almeno 30 minuti al giorno di cam-

minata a passo spedito per 5 giorni alla settimana. Il fumo di sigaretta, sia attivo che passivo, riduce il HDL-C. I dati a nostra disposizione ci indicano come il HDL-C aumenta di circa 4-5 mg/dl nell'uomo adulto che smette di fumare, senza variazioni significative del LDL-C, del colesterolo totale o dei trigliceridi <sup>9</sup>. Il fumo di sigaretta incrementa lo stress ossidativo plasmatico con formazione accelerata di LDL ossidate (HDL sono efficaci antiossidanti). Per quanto riguarda la riduzione del peso corporeo in pazienti sovrappeso od obesi, bisogna distinguere la fase di calo ponderale attivo durante la quale il livello di HDL-C tende temporaneamente a ridursi, dalla fase in cui la riduzione ponderale raggiunge un plateau stabilizzato che vede invece un incremento del HDL-C pari a circa 0.35 mg/dl per ogni Kg di peso corporeo perso, rispetto al basale <sup>10</sup>. La riduzione ponderale ottenuta con modificazioni dello stile di vita, con o senza ausilio farmacologico, si associa invariabilmente ad una riduzione del rischio cardiovascolare, anche grazie all'aumento del HDL-C.

Tabella I - Terapia non farmacologica e HDL-C

<i>Intervento</i>	<i>Effetto su HDL-C%</i>
Esercizio fisico (minimo 30 min./die camminata a passo spedito)	↑ 5-10%
Sospensione fumo	↑ 5-8%
Calo ponderale	↑ 0,35 mg/dl per ogni Kg perso
Consumo alcool moderato*	↑ 5-15%

\* Max 30 grammi/die di alcool (ad es. max 2 bicchieri di vino al dì).

L'assunzione in dosi moderate (30 gr di alcool al dì pari a 1-2 bicchieri di vino), aumenta il HDL colesterolo ed è associata ad una riduzione del rischio cardiovascolare <sup>11</sup>. Il consumo regolare di 30-40 grammi al dì di alcool si associa ad un incremento delle HDL sino al 12-15% indipendentemente dal tipo di bevanda alcolica assunta <sup>12</sup>. Per concludere, anche la composizione in acidi grassi della dieta influenza i livelli di HDL-C: la presenza di acidi grassi trans (i cosiddetti grassi saturi idrogenati) in eccesso nella dieta, riduce i livelli di HDL-C. Al contrario, i grassi polinsaturi e specificamente i monoinsaturi (ad es. l'acido oleico contenuto nell'olio di oliva), sembrano avere effetti favorevoli sui livelli e sulla capacità antinfiammatoria/antiossidante delle HDL <sup>13</sup>.

### **Approcci farmacologici per aumentare i livelli di HDL-C**

Gli approcci farmacologici tesi ad incrementare il HDL-C attualmente disponibili, possono essere definiti in due gruppi: 1) composti che aumentano il colesterolo HDL o una componente di tali lipoproteine (ad es. Apo A-I), e 2) composti che aumentano l'efficienza del trasporto inverso del colesterolo.

### Acido nicotinic

È stato riconosciuto efficace nel trattamento della dislipidemia sin dal lontano 1955. La sua assunzione è in grado di incrementare il HDL-C del 20-30%, rendendolo il più efficace presidio farmacologico a disposizione attualmente, per tale scopo. L'acido nicotinic riduce inoltre i trigliceridi del 40-50% ed il colesterolo LDL del 20% circa (tabella II). I dati dei trial clinici ed angiografici disponibili suggeriscono un significativo effetto dell'acido nicotinic in monoterapia od in associazione con statina, sulla morbilità e mortalità cardiovascolare (ad es. Coronary Drug Project, CDP)<sup>14</sup>. Tali effetti positivi sono da attribuirsi all'efficacia dell'acido nicotinic su molteplici componenti del profilo lipidico (HDL, TG e LDL). L'uso dell'acido nicotinic è sovente limitato dalla frequente comparsa di effetti collaterali, quali l'arrossamento al volto, epigastralgie e diarrea, che sembrano tuttavia presenti con minor frequenza nella formulazione a rilascio prolungato (ER). Studi recenti sembrano ridimensionare significativamente l'iniziale timore di un peggioramento del metabolismo glucidico legato all'uso di acido nicotinic nei pazienti diabetici<sup>15</sup>.

### Fibrati

I derivati dell'acido fibrico sono degli attivatori di una classe specifica di recettori nucleari definita PPAR- $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor alpha) che stimola la sintesi della componente proteica delle HDL, Apo A-I,

Tabella II - Attuali approcci farmacologici per aumentare il colesterolo HDL

Classe	Composto	Aumento in HDL-C %	Meccanismo d'azione	Effetti collaterali
Acido nicotinic	1-2 g X2-3/die Niacina (ER): 1-2 g	20-30	Aumento HDL nascenti sintesi epatica di Apo A-I	Flushing, prurito, nausea o vomito glicemia, epatotossicità
Fibrati	Fenofibrato 145 mg/die Gemfibrozil 900 mg /die Bezafibrato 400 mg/die	10-20	Stimolo PPAR- $\alpha$ , sintesi apo A-I e Apo C-II epatica, aumento sintesi LPL	Nausea, vomito, stipsi, algie addominali, cefalea, miopia, aum. AST/ ALT/CPK, colelitiasi, pancreatite
Statine	Atorvastatina: 10-80 mg/die Fluvastatina: 40-80 mg/die Lovastatina: 20-60 mg/die Pravastatina:210-80 mg/die Rosuvastatina: 5-40 mg/die Simvastatina:10-80 mg/die	5-10	Aumento sintesi epatica apo A-I, stimolo PPAR- $\alpha$ , riduzione CETP	Aum. AST/ALT/CPK, miopia, epatotossicità, rabdomiolisi
Bloccante recettore cannabinoide-1	Rimonabant 5-20 mg/die	5-10	Aumento espressione adiponectina, produzione apo A-I	Nausea, vomito, diarrea, ansietà, depressione, astenia, vertigini
Tiazolidinedioni	Pioglitazone: 15-30 mg/die Rosiglitazone: 4-8 mg/die	5-1	Aumento PPAR- $\gamma$ , e efflusso colesterolo dalle cellule	Mialgie, cefalea, astenia insuff. card. congestizia, epatotossicità, orticaria, aum. AST/ALT/CPK

incrementando di conseguenza i livelli di HDL-C del 10-20%. I fibrati sono altresì in grado di ridurre i trigliceridi del 40-50% ed il LDL-C del 10-15%. Numerosi studi hanno messo in luce gli effetti positivi dei fibrati sul trasporto inverso del colesterolo<sup>16</sup>. L'utilizzo dei fibrati sembra essere particolarmente efficace nel ridurre il rischio cardiovascolare nei pazienti insulino-resistenti e con sindrome metabolica, caratterizzati cioè da basso HDL-C di base. L'incremento del HDL-C potrebbe almeno in parte spiegare l'effetto antinfiammatorio del fenofibrato a livello della parete arteriosa e del microcircolo, come recentemente evidenziato dallo studio FIELD. L'utilizzo in associazione di gemfibrozil e statine, è da proscrivere per il significativo aumento del rischio di rabdomiolisi. L'associazione fenofibrato-statina sembra invece fornire buoni margini di sicurezza al punto che nei prossimi mesi saranno disponibili in commercio combinazioni in unica pillola di statina (simvastatina) e fenofibrato. L'efficacia clinica di tale associazione, rispetto alla monoterapia con statine in pazienti diabetici, è in corso di valutazione (trial ACCORD, pubblicazione prevista per 2009-10).

### ***Statine***

Le statine sono in grado di aumentare in modo modesto il colesterolo HDL (+5-10% in media) se paragonate all'acido nicotinico ed ai fibrati. Il meccanismo che porta all'incremento delle HDL con l'uso di statine è a tutt'oggi non completamente chiarito: sembra essere provato un aumento di produzione di Apo A-I con attivazione PPAR- $\alpha$ , sia pure con meccanismi diversi dai fibrati, e una riduzione dell'attività della CETP. Le statine sembrano conferire una maggior riduzione del rischio cardiovascolare nei pazienti con basso HDL-C di base, indipendentemente dai livelli di LDL-C<sup>17</sup>. Tuttavia, alla luce dei modesti effetti su HDL-C, le statine non paiono adeguate in monoterapia per correggere i bassi valori di HDL-C.

### ***Bloccanti il recettore dei cannabinoidi endogeni – Rimonabant***

Tale nuova classe di farmaci, tra i quali sarà disponibile a breve il rimonabant, è in grado di provocare un significativo calo ponderale nei pazienti in sovrappeso/obesi con incremento del 10% circa del HDL-C, effetto che sembra duraturo nel tempo, dose dipendente e parzialmente indipendente dal calo ponderale<sup>18</sup>. Paragonato al placebo, l'assunzione di 20 mg/die di rimonabant ha prodotto un incremento del HDL-C doppio rispetto a quanto ci si poteva attendere dal solo calo ponderale, suggerendo un effetto diretto del farmaco sul metabolismo delle HDL. Rimangono ancora alcune perplessità sulla sicurezza a lungo termine del rimonabant, legate al possibile incremento dei disturbi d'ansia e depressione. Gli studi in corso provvederanno a fornire le risposte a tali perplessità, fuggendo i dubbi residui.

### ***Inibitori della Cholesteryl Ester Transfer Protein – CETP***

L'inibizione farmacologica dell'attività della CETP, enzima chiave nel metabolismo delle HDL, rappresenta la novità assoluta nell'approccio farmacologico ai bassi livelli di HDL-C. L'aumento delle HDL sembra coinvolgere in particolare le HDL più grandi e leggere (HDL<sub>2</sub>), un dato foriero di positivi effetti sull'efficienza del meccanismo di trasporto inverso del colesterolo. Le

evidenze epidemiologiche riguardanti gli effetti sul sistema cardiovascolare del deficit congenito di attività della CETP sono tuttavia controverse. Il torcetrapib, un inibitore diretto della CETP, si è dimostrato inizialmente in grado di prevenire lo sviluppo di aterosclerosi in modelli animali e di incrementare il colesterolo HDL nell'uomo del 40-60%. Tuttavia, lo sviluppo del torcetrapib è stato interrotto dai risultati preliminari dello studio ILLUMINATE<sup>19</sup> che ha messo in luce un significativo incremento degli eventi cardiovascolari (+ 25%) e della mortalità per tutte le cause (+56%) nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare in terapia con torcetrapib+atorvastatina, rispetto a coloro che ricevevano atorvastatina in monoterapia. Interessante notare che tali effetti negativi si osservavano proprio nel gruppo che aveva messo in luce un incremento del HDL-C del 60-65% rispetto ai valori di base. I motivi dell'incremento importante di morbilità e mortalità con torcetrapib sono ancora oggetto di studio (aumento PAO? HDL malfunzionanti? Aumento di HDL pro-infiammatorie?) mettendo, se necessario, ancora una volta in luce la complessità metabolica delle HDL e dei loro meccanismi ateroprotettivi che, a questo punto, non paiono legati esclusivamente ai livelli plasmatici di taliipoproteine, ma chiaramente anche alla loro efficacia biologica sia, come agenti antinfiammatori che come molecole chiave nel trasporto inverso del colesterolo.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350(15):1495-1504
- 2) Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: the Framingham Study. *JAMA* 1986; 256(20):2835-38
- 3) Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2001; 104(10):1108-13
- 4) Chapman MJ, Assmann G, Fruchart JC, Shepherd J, Sirtori C. Raising high-density lipoprotein cholesterol with reduction of cardiovascular risk: the role of nicotinic acid - a position paper developed by the European Consensus Panel on HDL - C. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(8):1253-68
- 5) Assmann G, Gotto AM Jr. HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109(23)(suppl 1):iii8-III14
- 6) Lewis GF, Rader DJ. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res* 2005; 96(12):1221-32
- 7) Shah PK, Kaul S, Nilsson J, Cercek B. Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins: an idea whose time for testing is coming, part I. *Circulation* 2001; 104(19):2376-83
- 8) Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002; 347(19):1483-92
- 9) Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med* 2003; 37(4):283-290
- 10) Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992; 56(2):320-328
- 11) Gaziano JM, Buring JE, Breslow JL, et al. Moderate alcohol intake, increased le-

- vels of high-density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329(25):1829-34
- 12) *Rimm EB, Moats C.* Alcohol and coronary heart disease: drinking patterns and mediators of effect. *Ann Epidemiol* 2007; 17(5)(suppl):S3-S7
  - 13) National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary of The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19):2486-249
  - 14) Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975; 231(4):360-381
  - 15) *Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, et al.* Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of Niaspan trial. *Arch Intern Med* 2002; 162(14):1568-76
  - 16) *Forrester JS, Shah PK.* Emerging strategies for increasing high-density lipoprotein. *Am J Cardiol* 2006; 98(11):1542-49
  - 17) *Heart Protection Study Collaborative Group.* MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360 (9326):7-22
  - 18) *Despres JP, Golay A, Sjostrom L.* Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005; 353 (20):2121-34
  - 19) *Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M et al. for the ILLUMINATE Investigators.* Effects of Torcetrapib in Patients at High Risk for Coronary Events. *N Engl J Med* 2007; 357:2109-22