

HA ANCORA SENSO INDIVIDUARE UN VALORE SOGLIA NELLA RIDUZIONE DEL COLESTEROLO? RIFLESSIONI DALLO STUDIO JUPITER

*C. Cavallini, M. Pirro**

**Struttura Complessa di Cardiologia,
* Struttura Complessa di Medicina Interna,
Angiologia e Malattie da Arteriosclerosi,
Azienda Ospedaliera S. Maria della Misericordia di Perugia.**

Diversi studi hanno dimostrato inequivocabilmente la presenza di una correlazione tra i valori della colesterolemia totale ed il rischio di coronaropatia ¹. Il Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), il Seven Countries Study, lo studio Whitehall ed altri importanti studi epidemiologici osservazionali, come lo studio Framingham hanno tutti in modo concorde concluso che la presenza di elevati livelli di colesterolo si accompagna ad un incremento significativo e pressoché lineare della morbilità e della mortalità cardiovascolare ^{1,2,3} (fig. 1).

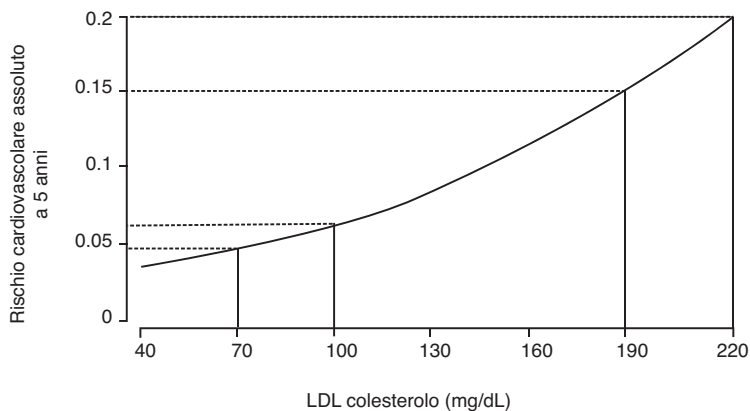


Fig. 1. Incremento del rischio cardiovascolare associato all'aumento della colesterolemia. Modificato da Hayward RA et al ³.

L'esistenza di una stretta associazione tra ipercolesterolemia e malattia aterosclerotica è stata ancora supportata, oltre che da studi di epidemiologia osserva-

zionale, anche da studi clinici di intervento con farmaci ipocolesterolemizzanti, di prevenzione primaria e secondaria^{4,5}.

Trial clinici storici con farmaci ipocolesterolemizzanti di prevenzione primaria, quali il WOSCOPS e l'AFCAPS-TEXCAPS, trial di prevenzione secondaria, quali lo studio CARE ed il 4S, hanno dimostrato che la riduzione della colesterolemia si accompagna ad una riduzione significativa del rischio cardiovascolare. Più di recente, è emerso il concetto che la riduzione aggressiva della colesterolemia ottenuta impiegando statine di ultima generazione o statine ad alte dosi comporta un beneficio aggiuntivo in termini di riduzione della colesterolemia e del rischio cardiovascolare. Questo è quanto emerso in studi essenzialmente di prevenzione secondaria, quali lo studio HPS, il TNT, il PROVE-IT⁶ (fig. 2).

Ognuno di questi ultimi studi ha consentito di poter affermare che il tipo di relazione esistente tra riduzione della colesterolemia e riduzione del rischio cardiovascolare è lineare, per lo meno portando la colesterolemia LDL fino a circa 70 mg/dL. In altre parole, non sembra esistere, ad oggi, un valore soglia della colesterolemia al di sotto del quale non si sia continuato ad osservare una continua riduzione del rischio cardiovascolare. A confermare sul piano morfologico questo concetto, vengono i risultati degli studi REVERSAL ed ASTEROID, che hanno mostrato come la riduzione aggressiva della colesterolemia LDL con statine ad alte dosi si accompagni ad un rallentamento della progressione o addirittura una iniziale e significativa regressione della malattia aterosclerotica coronarica evidenziabile mediante IVUS o coronarografia⁷.

Sebbene il beneficio clinico che può essere ottenuto con l'uso di statine è direttamente proporzionale al livello di rischio del paziente trattato, risulta altrettanto chiaro che anche in soggetti a più basso rischio, l'impiego delle statine si conferma come un approccio terapeutico di sicura efficacia clinica nel migliorare la prognosi cardiovascolare. Danno supporto a questo concetto tutte le osservazioni derivate dai trial di prevenzione cardiovascolare con statine, che dimostrano in modo inequivocabile che anche in pazienti con livelli di colesterolo normali, la riduzione della colesterolemia continua ad associarsi ad una sensibile riduzione del rischio cardio e cerebro-vascolare.

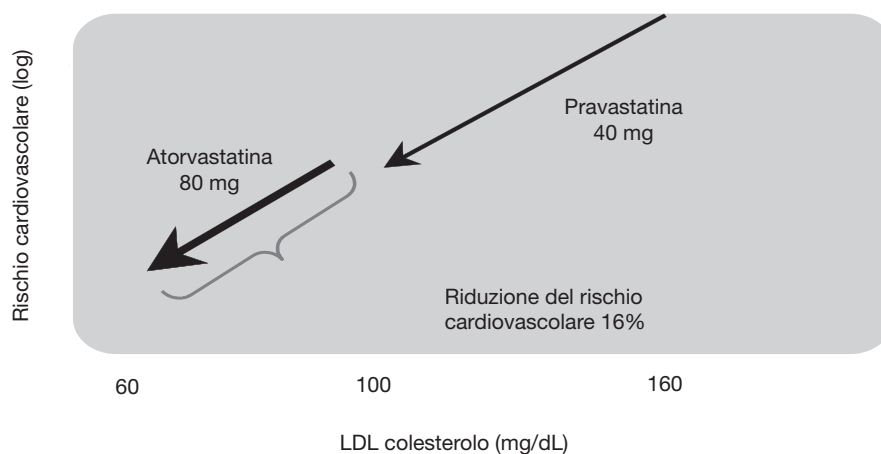


Fig. 2. Riduzione lineare del rischio cardiovascolare nello studio PROVE-IT.

Allo scopo di sottolineare l'importanza che riveste la riduzione della colesterolemia tanto nella prevenzione primaria che in quella secondaria della malattia cardiovascolare su base arteriosclerotica, è stato proposto il concetto "the lower is better".

Se è vero che un numero significativo di eventi cardiovascolari si realizza in pazienti con elevati livelli di colesterolo, è altrettanto vero che una percentuale elevata di eventi vascolari maggiori si presenta in pazienti con colesterolemia pressoché normale, pur in assenza di altri fattori di rischio cardiovascolare tradizionale noti. Questo dato potrebbe avere diverse possibili interpretazioni. È probabile che i livelli di colesterolo che abbiamo considerato fino ad oggi normali non siano da considerare tali. In tal senso, l'approccio terapeutico aggressivo mirato a ridurre a livelli estremamente bassi la colesterolemia potrebbe rappresentare la risposta più appropriata. È anche vero però che questo tipo di approccio su larga scala è gravato da un tasso significativo di effetti collaterali e sospensioni della terapia. Un'altra possibilità è che si estenda, come già ricordato, l'impiego della terapia ipocolesterolemizzante anche a soggetti che hanno livelli attualmente considerati normali o borderline.

C'è chi sostiene, invece, che andrebbe riservata una maggiore attenzione all'identificazione di nuovi fattori in grado di influenzare negativamente la prognosi cardiovascolare. L'identificazione di nuovi indicatori subclinici della malattia aterosclerotica potrebbe consentire di stratificare meglio il rischio del paziente portatore o meno di altri fattori di rischio cardiovascolare e possibilmente fornire un bersaglio aggiuntivo dei nostri interventi di prevenzione del rischio cardiovascolare.

Numerosi elementi di ordine clinico e sperimentale suggeriscono che l'arteriosclerosi può essere considerata un processo infiammatorio. Già Virchow, nel 1856, aveva dimostrato la presenza di cellule infiammatorie associate a depositi lipidici nelle lesioni aterosclerotiche. Nonostante successive esperienze concordassero nel supportare la teoria infiammatoria dell'arteriosclerosi, questo aspetto della malattia aterosclerotica è stato considerato per un lungo periodo di scarsa importanza od accessorio. Si deve a Ross e Glomset^{8,9} il merito di avere focalizzato l'attenzione, solo nel 1977, sul momento infiammatorio dell'arteriosclerosi, con la cosiddetta teoria della "risposta al danno", che chiamava in causa, oltre alle cellule endoteliali, altre cellule di pertinenza immunologico-infiammatoria.

I fattori di rischio cardiovascolare tradizionali, inclusa l'ipercolesterolemia, sono tutti capaci di favorire l'attivazione di uno stato infiammatorio sistemico di basso grado. Indipendentemente dal fattore responsabile dell'attivazione della cascata infiammatoria, è certo che uno stato flogistico sistemico di basso grado rappresenta una condizione capace di aggravare la prognosi sia di pazienti sopravvissuti ad un evento acuto cardiovascolare, che di quelli apparentemente sani^{10,11,12}.

Numerosi studi hanno proposto l'utilità prognostica che la determinazione di marcatori umorali di flogosi riveste in soggetti con angina pectoris stabile ed instabile. Diversi studi prospettici hanno confermato il potere predittivo di tali indicatori di flogosi anche in soggetti apparentemente sani (MRFIT, PHS, MONICA, QCS, CHS, etc.)^{10,11,12,13} (fig. 3).

Il National Heart, Lung and Blood Institute¹³ ha di recente sottolineato la necessità di inserire alcuni marcatori umorali di flogosi tra i nuovi potenziali indicatori di rischio cardiovascolare. Livelli ematici elevati di proteina C-reattiva e di altre cosiddette "proteine della fase acuta", citochine pro-infiammatorie (IL-6, TNF- α , etc.), chemochine, molecole di adesione leucocitaria - tutti marcatori di

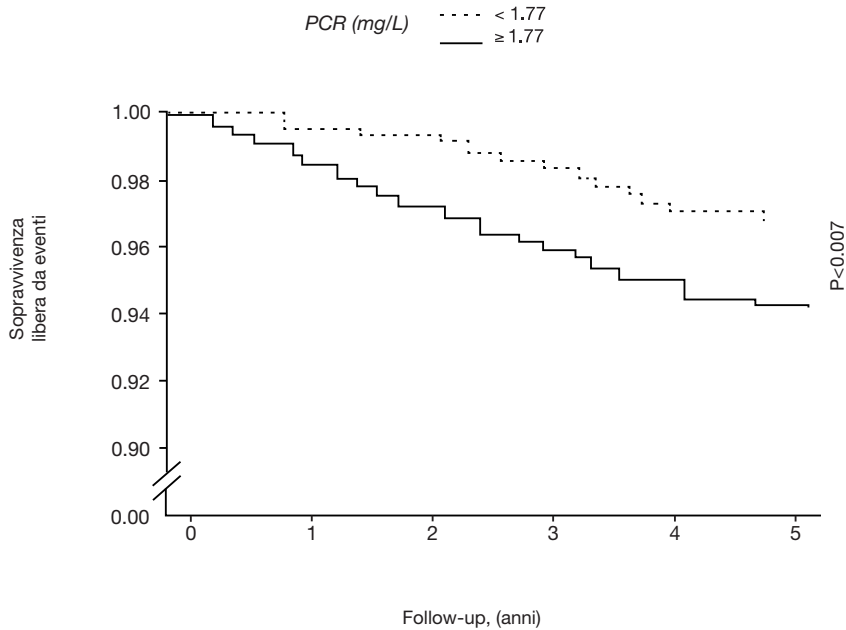


Fig. 3. Riduzione della sopravvivenza libera da eventi ischemici cardiaci in pazienti apparentemente sani con livelli aumentati di proteina C-reattiva (PCR). Risultati del Québec Cardiovascular Study¹¹.

uno stato flogistico in atto - si associano ad un maggior rischio di eventi cardiovascolari. Ridker e coll.¹⁴ hanno dimostrato che elevati livelli circolanti di proteina C-reattiva hanno un potere prognostico cardiovascolare additivo rispetto a quello dei livelli plasmatici di colesterolo LDL. La determinazione dei livelli plasmatici di proteina C-reattiva, in soggetti di sesso maschile apparentemente sani, aumenta infatti il valore predittivo derivabile dalla colesterolemia totale e dai valori di colesterolo HDL¹⁴.

Sul piano terapeutico, va ricordato che l'aspirina, farmaco ad attività anti-infiammatoria, è capace di ridurre il rischio vascolare soprattutto in soggetti con livelli elevati di proteina C-reattiva. Acquisizioni più recenti, derivate per lo più da analisi post-hoc di trial con statine, hanno permesso di osservare che la protezione cardiovascolare prodotta dall'uso delle statine in pazienti ipercolesterolemici sembra essere più evidente in quelli che hanno livelli più alti di proteina C-reattiva.

Di recente, lo studio JUPITER¹⁵ ha fornito nuovi elementi per chiarire il ruolo della proteina C-reattiva nella fisiopatologia delle malattie cardiovascolari. Lo studio JUPITER ha coinvolto oltre 17.000 soggetti con livelli normali di colesterolo LDL, ma livelli elevati di proteina C-reattiva, trattati con rosuvastatina 20 mg o placebo. Il trial è stato interrotto prematuramente dopo circa 2 anni di follow-up, alla luce dei forti benefici in termini di riduzione del rischio cardiovascolare osservati nel gruppo trattato con rosuvastatina. Nei pazienti trattati con statina si è osservata una riduzione del 44% rispetto al placebo dell'end point primario (infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale, ospedalizzazione per angina instabile, rivascolarizzazione e morte per cause cardiovascolari). Si è inoltre osservata una ri-

duzione del 55% del rischio di infarto miocardico non fatale, del 48% del rischio di ictus e del 47% del rischio di infarto miocardico, ictus e morte cardiovascolare. Lo studio ha anche dimostrato che la percentuale più bassa di eventi cardiovascolari era evidente nei soggetti che hanno raggiunto il duplice target di LDL < 70 mg/dl e PCR < 2 mg/L (fig. 4).

Lo studio JUPITER potrebbe consentire di trarre alcune conclusioni di ordine clinico, soprattutto se i suoi risultati saranno confermati in trial aggiuntivi. La prima conclusione è che in soggetti in prevenzione primaria a rischio basso-intermedio e con colesterolemia normale, l'impiego della statina si accompagna ad una riduzione significativa del rischio cardiovascolare. Quindi, come già suggerito per lo più da analisi post-hoc di trial precedenti, la "normocolesterolemia" da un lato ed un rischio cardiovascolare non elevato dall'altro, potrebbero non rappresentare gli elementi che da soli possono indirizzare la scelta di iniziare un intervento farmacologico con statina. Resta tuttavia da sottolineare che, pur nell'ambito di una colesterolemia normale e di un rischio complessivo non elevato dei pazienti arruolati, anche nello studio JUPITER si è osservato un maggior beneficio del trattamento con statina in quei pazienti a maggiore rischio¹⁶. Nei pazienti con Framingham risk score >10% è stato calcolato un NNT di 17, contro un NNT di 47 nei pazienti con Framingham risk score ≤10%.

Una seconda conclusione che sembra emergere dallo studio JUPITER è che la presenza di livelli di proteina C-reattiva aumentati potrebbe costituire l'indicatore che in prevenzione primaria può indirizzare nella scelta di iniziare una terapia farmacologica con statina. In merito a questo aspetto, vista l'unicità del risultato citato, derivante tra l'altro da uno studio interrotto prematuramente, è opportuno conservare un certo grado di cautela prima di confermare questa interpretazione.

Infine, un'ulteriore conclusione che potrebbe essere dedotta dallo studio JUPITER è che la riduzione dei livelli di proteina C-reattiva ottenuta mediante la

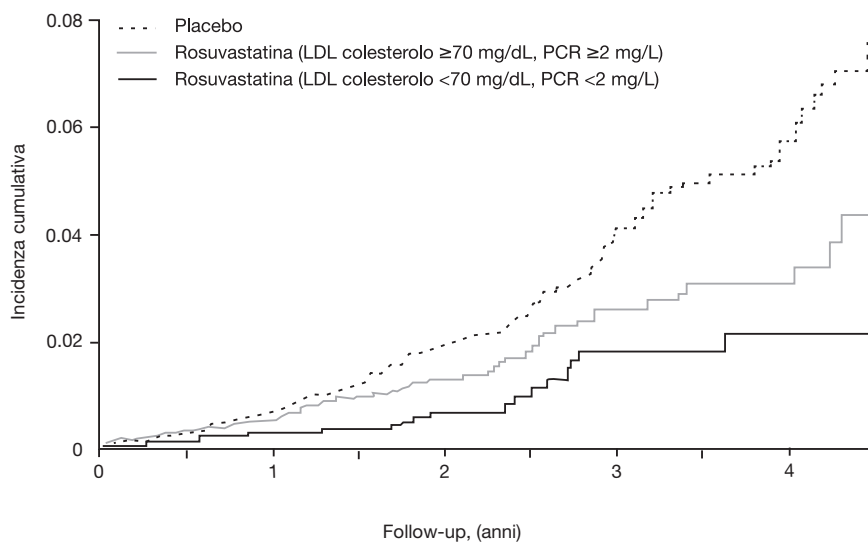


Fig. 4. Riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari in pazienti con livelli aumentati di proteina C-reattiva (PCR). Risultati dello studio JUPITER¹⁵.

somministrazione di rosuvastatina si accompagna ad una riduzione del rischio cardiovascolare.

Sebbene sia ormai del tutto acquisito che l'impiego di statine si accompagni pressoché invariabilmente ad una riduzione dei livelli di proteina C-reattiva, è anche vero che esiste una stretta relazione tra entità della riduzione della colesterolemia e quella della proteina C-reattiva. Quindi, tanto la riduzione dei livelli di proteina C-reattiva quanto quella del rischio cardiovascolare osservata nello studio JUPITER potrebbero ascrivere unicamente alla riduzione della colesterolemia prodotta da un farmaco innanzitutto ipocolesterolemizzante. Ciò non esclude che la riduzione dei livelli di proteina C-reattiva non possa avere un effetto prognostico favorevole. Data l'assenza, nello studio JUPITER, di un braccio con alta proteina C-reattiva ed uno con bassa proteina C-reattiva, è impossibile valutare pienamente l'impatto dei livelli di quest'ultima sulla risposta al trattamento.

Sulla base dei dati disponibili ad oggi, si può concludere che non è stato ancora identificato un valore soglia di colesterolemia al di sotto del quale non si continui ad osservare una riduzione del rischio cardiovascolare. Il livello di rischio globale del paziente rappresenta ancora il parametro principale che dovrebbe condizionare l'inizio di una terapia con statina. I risultati dello studio JUPITER, se da un lato confermano l'assoluto beneficio derivante dalla riduzione della colesterolemia anche nel paziente con colesterolo normale, dall'altro forniscono elementi preliminari, ma non ancora definitivi, a favore della possibilità che la misurazione della proteina C-reattiva possa indirizzare verso una terapia farmacologica ipocolesterolemizzante nel paziente in prevenzione primaria.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Stamler J, Wentworth D, Neaton JD*. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986 Nov 28; 256(20):2823-8
- 2) *Castelli WP*. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease--the Framingham Heart Study. *Can J Cardiol* 1988 Jul; 4 Suppl A:5A-10A
- 3) *Hayward RA, Hofer TP, Vijan S*. Narrative review: lack of evidence for recommended low-density lipoprotein treatment targets: a solvable problem. *Ann Intern Med* 2006 Oct 3; 145(7):520-30
- 4) Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998 Apr 21; 97(15):1440-5
- 5) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994 Nov 19; 344(8934):1383-9
- 6) *Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM*. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004 Apr 8; 350(15):1495-504
- 7) *Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzcu EM; ASTEROID Investigators*. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006 Apr 5; 295(13):1556-65

- 8) *Ross R, Glomset J, Harker L.* Response to injury and atherogenesis. *Am J Pathol* 1977 Mar; 86(3):675-84
- 9) *Ross R.* Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999 Jan 14; 340(2):115-26
- 10) *Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, Maseri A.* The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994 Aug 18; 331(7):417-24
- 11) *Pirro M, Bergeron J, Dagenais GR, Bernard PM, Cantin B, Despres JP, Lamarche B.* Age and duration of follow-up as modulators of the risk for ischemic heart disease associated with high plasma C-reactive protein levels in men. *Arch Intern Med* 2001 Nov 12; 161(20):2474-80
- 12) *Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, Lowe GDO, Pepys MB, Gudnason V.* C-Reactive Protein and Other Circulating Markers of Inflammation in the Prediction of Coronary Heart Disease. *N Engl J Med* 2004; 350:1387-97
- 13) *Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M et al.* Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107:499-511
- 14) *Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR.* Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002 Nov 14; 347(20):1557-65
- 15) *Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, Macfadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Trial Study Group.* Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009 Apr 4; 373(9670):1175-82
- 16) *Ridker PM, MacFadyen JG, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group.* Number needed to treat with rosuvastatin to prevent first cardiovascular events and death among men and women with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin (JUPITER). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009 Nov; 2(6):616-23