

Riduzione del colesterolo ed ictus, è tempo di abbandonare l'ipotesi di effetti pleiotropici delle statine.

La riduzione dell'incidenza di ictus cerebro-vascolari associata al trattamento con statine è primariamente ascrivibile, e linearmente correlata, all'entità di riduzione dei livelli di colesterolemia, e non dipende da presunti effetti pleiotropici. La conferma arriva dai risultati di un'interessante meta-analisi recentemente pubblicata sulla rivista *The American Journal of Medicine*.

Mentre è ormai ben chiara la relazione tra colesterolemia, malattia coronarica e sindromi coronariche acute, molto meno nota è la relazione con l'ictus cerebri. Il motivo di tale incertezza è storicamente da ricercarsi nella bassa efficacia dei farmaci ipocolesterolemizzanti disponibili in passato e l'inadeguata dimensione campionaria dei primi studi che li avevano testati. Successivamente, però, i trial con le statine avevano chiaramente dimostrato una riduzione significativa dell'incidenza di ictus, al contrario che con i precedenti farmaci, motivo per il quale è stata a lungo invocata un'ipotetica azione pleiotropica neuroprotettiva delle statine, non direttamente, o almeno non esclusivamente, correlata alla riduzione della colesterolemia.

In una precedente meta-analisi dei trial randomizzati condotti con i farmaci ipocolesterolemizzanti di ogni classe sinora disponibili, gli stessi autori dell'articolo qui commentato, avevano dimostrato una relazione diretta tra riduzione del colesterolo e riduzione del tasso di ictus. Dato ancor più interessante, tale riduzione si osservava non solo con le statine, ma in maniera coerente e sovrapponibile anche con gli altri farmaci ipocolesterolemizzanti, comprendenti ad esempio ezetimibe, fibrati e inibitori della proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo [cholesterylester transfer protein (CETP)], a convalida dell'ipotesi che l'azione preventiva delle statine sugli accidenti cerebrovascolari fosse direttamente imputabile al grado di riduzione dei livelli di colesterolemia piuttosto che a supposti effetti pleiotropici.

La pubblicazione dei risultati dei trial condotti di recente con gli inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), e nello specifico, FOURIER per evolocumab, SPIRE-1 e -2 per bococizumab, e ODISSEY OUTCOMES per alirocumab, ha fornito agli stessi autori l'opportunità di confermare i loro precedenti risultati su una popolazione ancora più ampia, trattata in questo caso con dei potenti farmaci ipocolesterolemizzanti diversi dalle statine. Applicando la precedente analisi di metaregressione, il rischio relativo (RR) di ictus (espresso in scala logaritmica), sulla base dei livelli di riduzione di colesterolo raggiunti nei 3 trial, era stimabile rispettivamente come pari a 0.79, 0.79 e 0.84. Replicando la metaregressione, aggiungendo alla precedente meta-analisi i dati originali di questi 3 studi, gli autori hanno ottenuto degli RR di 0.79, 0.60 e 0.79 rispettivamente, molto simili dunque ai valori predetti dal precedente modello.

Questi risultati confermano quindi come sia puramente il tasso di riduzione di colesterolo a ridurre il rischio di ictus, a prescindere da quale intervento sia utilizzato a tal fine, come tra l'altro già evidenziato per la prevenzione degli eventi ischemici cardiaci dalla meta-analisi del gruppo *Cholesterol Trialists Collaborators* (CTC), che aveva dimostrato come la riduzione del colesterolo LDL si associ linearmente ad una riduzione del rischio di eventi coronarici maggiori, con una stima di riduzione pari a 23% a 5 anni per ogni mmol/L (38.7 mg/dL) di riduzione del colesterolo LDL.

Fonti

Salvatore T, Morganti R, Marchioli R and De Caterina R. No Longer Room for Pleiotropic Effects of Statins – Confirmation from PCSK9 Inhibitor Studies. *Am J Med*, January 2020, Volume 133, Issue 1, Pages 95–99e6.