



Società Mediterranea  
di Medicina dello Sport

**FRANCESCO PAOLO SIELI**

ATTI DEL 3° FORUM MEDITERRANEO  
DI MEDICINA DELLO SPORT

# **Confronto Multidisciplinare in Medicina dello Sport**

PETROSINO (TP) - 24-27 Settembre 2009

---

ATTI DEL CONVEGNO MEDICO  
**3° Memorial "MAURIZIO VIGNOLA"**  
**Asma e Rinite**

CASTELVETRANO - 23 Ottobre 2009



## STILI DI VITA E STATINE NELLA PREVENZIONE DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI

*Giuseppe Mulè*

*Professore Aggregato di Medicina Interna,  
Cattedra di Medicina Interna e Centro di Riferimento  
Regionale per l'Iperensione Arteriosa e la Prevenzione  
Cardiovascolare Università degli studi di Palermo*

L'ipercolesterolemia è da tempo riconosciuta come uno dei più temibili fattori di rischio cardiovascolare (CV). Il suo impatto sulla salute mondiale è stato pochi anni fa quantificato dall'OMS, che nell'ambito del "Global Burden of Disease Study", ha stimato che, a livello dell'intero pianeta, rispettivamente il 56% dei casi di cardiopatia ischemica ed il 18% degli ictus, che complessivamente rappresentano le principali cause di morte, siano attribuibili all'aumento della colesterolemia (1). Più recentemente, inoltre, una amplissima meta-analisi, che ha incluso circa 900.000 soggetti partecipanti a 61 studi prospettici, in cui si sono verificati circa 55.000 decessi per cause cardiovascolari, ha confermato l'esistenza di una relazione diretta e lineare tra colesterolemia e rischio CV, avvalorando il concetto secondo cui "the lower is better", cioè più bassi sono i livelli di colesterolo plasmatico minore è il rischio di eventi CV. Tale relazione è risultata significativa sia negli uomini che nelle donne e negli anziani come nei soggetti di media età, anche se nell'età più avanzata ad un maggiore livello di rischio assoluto, per ciascun incremento della colesterolemia, corrisponde un minore rischio relativo (2).

Da diversi anni è noto altresì come la valutazione delle frazioni lipoproteiche del colesterolo, sia da preferire alla colesterolemia totale, per una più stretta relazione di tali lipoproteine, ed in particolare del colesterolo LDL e di quello HDL (3), con il rischio coronarico, relazione che è positiva per il colesterolo LDL ed inversa per il colesterolo HDL (Figura 1).

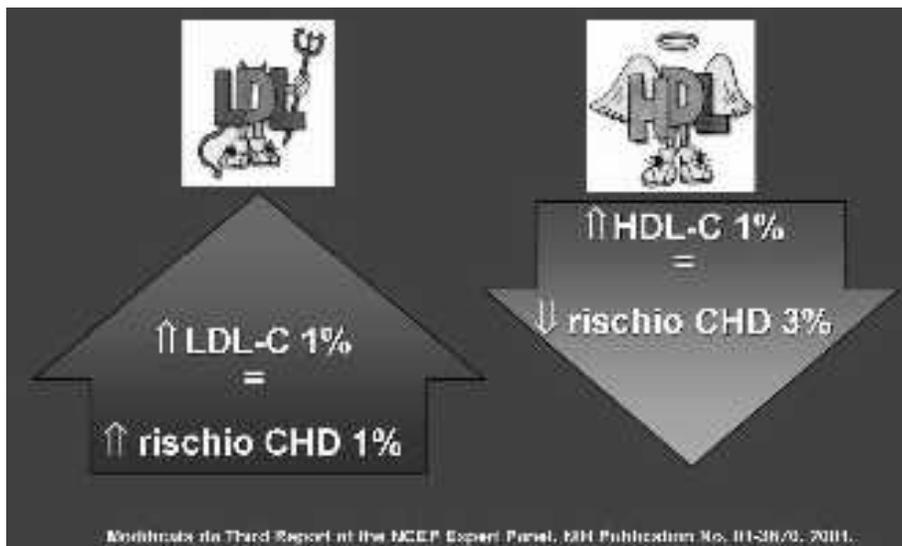


Figura 1

Gli obiettivi da raggiungere in un soggetto con elevati livelli di colesterolemia LDL variano in funzione del livello di rischio cardiovascolare globale del paziente (3-4). Essi saranno più ambiziosi nei soggetti con rischio di base maggiore (figura 2).

**Obiettivi da raggiungere per il colesterolo LDL in relazione all'appartenenza a tre categorie di rischio CV**

Categoria di rischio	Goal LDL-C (mg/dL)
CHD e CHD Equivalenti (rischio a 10 anni di CHD >20%)	<100 (< 70) *
Multipli (2 o più) fattori di rischio (rischio a 10 anni di CHD 10-20%)	<130
0-1 fattori di rischio	<160

CHD: cardiopatia coronarica; CHD equivalenti: diabete e malattie arteriosclerotiche derivate da CHD  
 \* Opzionale per pazienti a rischio molto elevato cioè CHD + fattori di rischio multipli, scarso controllo di uno o più fattori di rischio (es. ipertensione, sindrome metabolica, sindrome coronarica acuta)

Adattato da Grundy et al. Circulation 106:3253-3262, 2002

Figura 2



Aggiungendo alla dieta l'attività motoria il vantaggio è minimo per la perdita di peso, ma importante per il mantenimento nel tempo del decremento ponderale ottenuto con la dieta.

L'attività fisica regolare, inoltre, riduce le VLDL (le lipoproteine che veicolano i trigliceridi), aumenta le HDL e, in alcune persone, riduce le LDL (6-8).

L'esercizio fisico da incoraggiare è soprattutto quello di tipo aerobico, alla "dose" minima di 30 minuti di attività moderata, preferibilmente tutti i giorni della settimana; oppure 20 minuti di attività aerobica vigorosa 3 volte alla settimana. Particolarmente utile la combinazione tra attività moderata e vigorosa. L'attività fisica così svolta ha dimostrato di ridurre del 20-30% la mortalità per tutte le cause (9), grazie alla sua capacità di migliorare non solo il rischio cardiovascolare (10) (figura 4), ma di influenzare favorevolmente diverse azioni dei sistemi immunitario ed endocrino, oltre che di avere un effetto anti-neoplastico.

**MECCANISMI ATTRAVERSO CUI L'ESERCIZIO FISICO PUO' RIDURRE IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE**

- Riduzione della pressione arteriosa
  - ↓ attività simpatica e rilascio di catecolamine e ↑ attività parasimpatica
- Miglioramento della vasodilatazione endotelio-dipendente (↑ rilascio di NO)
- Riduzione dell'insulin-resistenza
- Riduzione della glicemia nel diabete e prevenzione o ritardo della sua comparsa
- Miglioramento del profilo lipidico
  - ↓ produzione citochine aterogene ed ↑ produzione citochine antiaterogene da parte dei macrofagi (Szabo JK et al. JAMA 1999)
- Effetto antitrombotico (↓ fibrinogenemia, ↓ PAI-1, ↑ t-PA)
- ↓ consumo miocardico di O<sub>2</sub>, ↑ PA e FC
- Aumento del flusso coronarico e della "capillarizzazione" miocardica
- Effetto antiaritmico
- Minore propensione al fumo

L'articolo di Fletcher GF et al. Circulation 2001

Figura 4

L'intervento farmacologico è indicato solo se la modifica dello stile di vita, dopo 2-3 mesi, risulta insufficiente ad ottenere gli obiettivi terapeutici. I farmaci ipolipemizzanti dimostratisi di gran lunga più efficaci sono le statine che agiscono inibendo l'enzima "rate limiting" della biosintesi del colesterolo, vale a dire l'idrossimetilglutaril-Coenzima A reduttasi.

Nel novembre 2005 è stata pubblicata su *Lancet* una meta-analisi su 14 studi randomizzati pubblicati dal 1994 al 2004 per un totale di 90.056 pazienti (11). È stato valutato l'effetto, in termini di riduzione degli eventi coronarici maggiori, della riduzione di 1 mmol/L (pari a circa 39 mg/dl) di LDL-C.

I risultati della meta-analisi hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia delle statine.

La mortalità coronarica si è ridotta del 29% e la mortalità totale per cause vascolari del 17% per ogni mmol/L di LDL-C in meno. Lo studio dei sottogruppi ha permesso di valutare appieno l'efficacia clinica della terapia ipocolesterolemizzante con statine. Gli infarti non fatali si sono ridotti del 26% per ogni mmol/L di riduzione di LDL-C, la morte coronarica del 19%, con una riduzione degli eventi coronarici maggiori del 23%. Gli interventi di rivascularizzazione coronarica si sono ridotti del 24% per ogni 39 mg/dL di riduzione di LDL-C. La terapia con statine ha ridotto del 19% gli ictus ischemici, mentre non ha influenzato, come atteso, l'incidenza degli ictus emorragici. In definitiva, la riduzione di 1 mmol/L di LDL-C ha diminuito del 21% gli eventi vascolari maggiori nel loro complesso (11).

Non vi è stato alcun aumento della mortalità non correlata a malattia CV. In definitiva, per ogni riduzione pari a 1 mmol/L (39 mg/dL) di LDL-C si ha una riduzione del 12% della mortalità totale.

Il profilo di sicurezza delle statine risulta ottimo. Per quanto riguarda il timore di un aumento dell'incidenza di alcune neoplasie con la terapia a lungo termine, questo è stato definitivamente smentito dalla metanalisi su *Lancet*. I dati sull'incidenza della malattia neoplastica, per siti di comparsa mostrano come non vi sia incremento di alcun tipo di patologia neoplastica. Appare pertanto pienamente giustificata l'affermazione secondo cui, dopo l'introduzione della terapia antibiotica, le statine rappresentano il più importante passo avanti della terapia medica degli ultimi 50-60 anni (11).

Recenti studi hanno suggerito come per ottenere un significativo beneficio clinico, la riduzione di LDL-C nei pazienti trattati debba

raggiungere circa il 30% rispetto ai valori basali. A dosaggi differenti da statina a statina, tutte sono in grado di raggiungere tale target di riduzione di LDL-C (4). Tuttavia, nei casi in cui sia necessario ottenere una più marcata riduzione di LDL-C, dell'ordine del 45-55% rispetto ai valori di base (come può essere richiesto in soggetti ad alto od altissimo rischio) che partono da livelli molto alti di LDL-C) le opzioni terapeutiche si riducono, in quanto solo due statine, rosuvastatina ed atorvastatina, sono in grado di garantire un tale effetto (4, 12).

La disponibilità di farmaci così potenti ha consentito di raggiungere traguardi impensabili fino ad alcuni anni fa, quali la regressione del processo aterosclerotico. Ciò è stato documentato per la prima volta nello studio ASTEROID, condotto in 507 soggetti coronaropatici con l'impiego

dell' ecografia intravascolare (IVUS), una sofisticata tecnica di imaging che attraverso l'inserimento nel lume arterioso di un catetere ultrasonografico permette di valutare al meglio la morfologia e l'estensione delle placche. In tale studio il trattamento dei pazienti con 40 mg/die di rosuvastatina ha permesso di ottenere nell'arco di 2 anni, una riduzione del 6.8% del volume totale, valutato in cieco, delle placche aterosclerotiche localizzate nell'albero coronarico.

Le statine, oltre alla ben nota influenza favorevole sul profilo lipidico, sono in grado di ridurre i livelli di proteina C-reattiva ad alta sensibilità, un marker di flogosi subclinica rivelatosi anche un potente predittore di eventi CV. Alcuni autori ritengono che questo effetto delle statine possa contribuire in maniera rilevante ai brillanti risultati ottenuti da tali farmaci negli studi di prevenzione cardiovascolare.

Tale ipotesi è stata testata in un grande trial, recentemente conclusosi, lo studio JUPITER,

(Justification for the Use of Statins in Prevention: an Interventional Trial Evaluating Rosuvastatin)

In tale trial sono stati arruolati 17.802 soggetti in apparente buona salute, senza precedenti per malattie cardiovascolari. I partecipanti dovevano avere un'età  $\geq 50$  anni per gli uomini e  $\geq 60$  anni per le donne, un valore di colesterolo LDL inferiore a 130 mg/dL e una proteina C reattiva ad alta sensibilità  $\geq 2$  mg/L. I partecipanti (età media 66 anni) sono stati randomizzati a rosuvastatina (20 mg/die) oppure placebo. L'end-point primario dello studio era costituito da infarto miocardico, stroke, rivascolarizzazione arteriosa, ospedalizzazione per angina instabile e morte per cause cardiovascolari. Il valore medio di

colesterolo LDL al baseline era di 108 mg/dL, mentre la PCR era di 4.2 mg/L. Lo studio doveva durare 4 anni, ma è stato interrotto anticipatamente dopo 1.9 anni, su raccomandazione del comitato di controllo indipendente, per un eccesso di beneficio nel gruppo in trattamento attivo. La rosuvastatina aveva ridotto il colesterolo LDL di circa il 50% e la proteina C reattiva del 37% (14).

Il trattamento attivo ha ampiamente ridotto in maniera statisticamente significativa l'incidenza sia dell'end-point primario, sia dei principali end-point secondari, compresa la mortalità totale, risultato quest'ultimo mai raggiunto prima, quando le statine sono state utilizzate in prevenzione primaria (14) (figura 5)

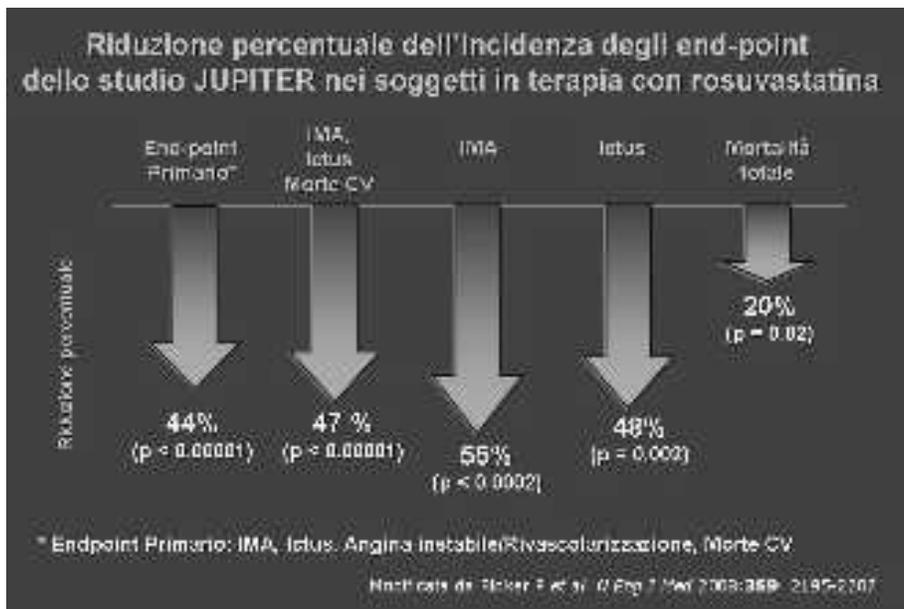


Figura 5

Per quanto riguarda gli effetti avversi, la rosuvastatina non ha portato ad un aumento dei casi di miopia o cancro, mentre si è registrato un lieve aumento di incidenza dei casi di diabete

Gli autori, sulla base delle curve di Kaplan-Meier, hanno calcolato che è necessario trattare per 5 anni 25 pazienti per evitare un evento compreso nell'end-point primario (NNT = 25). In conclusione la rosuvastatina ha ridotto l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori

in soggetti apparentemente sani, senza iperlipemia, ma con elevati livelli di PCR ad alta sensibilità (14).

In una analisi successiva dei dati dello studio JUPITER è stato osservato che i benefici maggiori nei soggetti trattati con il farmaco attivo si ottenevano in coloro i quali si aveva una contemporanea riduzione sia dei livelli di LDL al di sotto di 70 mg/dl che di quelli di proteina C-reattiva al di sotto di 1 mg/L (15).

I risultati di tale importante studio oltre a confermare l'utilità delle statine non solo in prevenzione secondaria, ma anche in prevenzione primaria, dimostrano l'importanza di disporre di statine altamente efficaci, in grado di raggiungere gli obiettivi terapeutici più ambiziosi, a fronte di un'ottima tollerabilità per il paziente. Inoltre propongono una nuova opportunità per prevenire gli eventi cardiovascolari e ridurre la mortalità, suggerendo la possibilità di estendere le indicazioni delle statine anche a persone a rischio cardiovascolare apparentemente basso o intermedio e di usare il dosaggio della PCR ad alta sensibilità nella pratica clinica, per identificare soggetti che possono trarre beneficio, nonostante i valori normali di LDL, da una terapia con statine.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ezzati M, Hoorn SV, Rodgers A, et al. Estimates of global and regional potential health gains from reducing multiple major risk factors. *Lancet* 2003;362: 27180.
2. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370: 1829-39.
3. 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). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
4. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-39.
5. O'Keefe JH, Cordain L, Harris WH et al Optimal Low-Density Lipoprotein is 50 to 70 mg/dl. Lower Is Better and Physiologically Normal. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2142-6
6. Poli A, Marangoni F, Paoletti R, et al Nutrition Foundation of Italy. Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18: S1-16
7. Després JP, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ* 2001; 322: 716-20.
8. Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. *N Engl J Med* 2002; 346: 591-602.
9. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, et al; Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007; 116: 1094-105.
10. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;104: 1694-740.
11. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366: 1267-78
12. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR\* Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92: 152-60
13. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al; ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial *JAMA* 2006;295:1556-65
14. Ridker P, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Eng J Med* 2008;359: 2195-2207
15. Ridker P, Danielson E, Fonseca FA, et al. 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; 373:1175-82