

Colesterolo: fino a che età “the lower the better”?

Cholesterol: up to what age ‘the lower the better’?

Niccolò Marchionni, Francesco Orso

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze, e Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze, Italy

Abstract

In the elderly, and particular in the very elderly, the prognostic role of hypercholesterolemia is uncertain and data from scientific literature there are somewhat conflicting. In some studies, the relation between high levels of cholesterol and cardiovascular events, strongly demonstrated for younger subjects, has been confirmed also in the elderly, whereas in other studies a relation between low cholesterol levels and higher mortality risk has been described, particularly in the very elderly. Furthermore, uncertainties regarding hypercholesterolemia treatment have been raised both in secondary and particularly in primary prevention settings, because elderly subjects have been excluded from most randomized clinical trials. In this article are discussed the prognostic role of hypercholesterolemia and the impact of its reduction are discussed.

Riassunto

Nella popolazione anziana, e soprattutto in quella molto anziana, il ruolo prognostico dell'ipercolesterolemia non è così chiaro e i dati della letteratura sono contraddittori. Se, infatti, in alcuni studi è stata confermata l'associazione tra ipercolesterolemia ed aumentato rischio di eventi cardiovascolari, ampiamente descritta per soggetti più giovani, altri studi hanno messo in evidenza, soprattutto per i soggetti più anziani, un'associazione fra bassi livelli di colesterolo e aumentata

mortalità. Vi sono anche incertezze relative all'effetto prognostico del trattamento dell'ipercolesterolemia sia in prevenzione secondaria che, soprattutto in prevenzione primaria, poiché pazienti anziani e molto anziani sono stati frequentemente esclusi dai trial clinici. In questo articolo vengono quindi discusse le evidenze sul ruolo prognostico dell'ipercolesterolemia e sull'effetto della sua riduzione in ambito di prevenzione sia primaria che secondaria nel paziente anziano e molto anziano.

Introduzione

Nella popolazione anziana, e soprattutto in quella molto anziana, il ruolo prognostico dell'ipercolesterolemia non è così chiaro e i dati della letteratura sono contraddittori. Esistono incertezze anche sull'effetto prognostico del trattamento dell'ipercolesterolemia sia in prevenzione secondaria che, soprattutto, in prevenzione primaria poiché pazienti anziani e molto anziani sono stati frequentemente esclusi dai trial clinici e sono poco rappresentati anche in contesti di mondo reale come, ad esempio, in studi clinici osservazionali o in registri amministrativi, poiché gli anziani sono abitualmente sottotrattati rispetto ai pazienti più giovani. In questo articolo vengono quindi discusse le evidenze sul ruolo prognostico dell'ipercolesterolemia e sull'effetto prognostico della sua riduzione in prevenzione sia primaria che secondaria nel paziente anziano e molto anziano.

Ruolo prognostico dell'ipercolesterolemia nell'anziano

Nella popolazione più anziana, il ruolo prognostico dell'ipercolesterolemia non è così chiaro e i dati della letteratura sono contraddittori. Nella metanalisi del Prospective Trial Collaboration [1], che ha preso in considerazione 61 studi prospettici, veniva confermato il ruolo prognostico negativo del colesterolo totale sulla mortalità da cardiopatia ischemica, seppur con una riduzione dell'entità del rischio associato, anche fino alla fascia di età 80-89 anni, nella quale comunque una riduzione di 1 mmol/l (~40 mg/dl) di colesterolo totale si associava ad una riduzione del 15% di mortalità da cardiopatia ischemica. Altri studi epidemiologici hanno dato risultati molto diversi. Lo studio EPESE (Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly) non ha confermato la relazione fra elevati livelli di colesterolo e aumento di rischio di eventi cardiovascolari e di mortalità per tutte le cause in soggetti di età superiore a 70 anni [2]. L'Honolulu Heart Program [3], che ha valutato in oltre tremila anziani (71-93 aa) americani di origine giapponese la relazione fra livelli di colesterolo totale e mortalità per tutte le cause, non solo non ha confermato questa relazione ma, addirittura, ha concluso che il gruppo a maggiore rischio era quello con li-

Corresponding author: Prof. Niccolò Marchionni, Via delle Oblate 4, 50141 Firenze, Italy. E-mail: niccolo.marchionni@unifi.it

Key words: Hypercholesterolemia; LDL cholesterol; statins; cardiovascular disease; mortality.

Parole chiave: Ipercolesteromia; colesterolo LDL; statine; malattie cardiovascolari; mortalità.

Received for publication: 30 April 2016

Accepted for publication: 9 June 2016

©Copyright N. Marchionni and F. Orso, 2015

Tipografia PI-ME Editrice, Italy

Monaldi Archives for Chest Disease Cardiac Series 2015; 84:749

doi: 10.4081/monaldi.2015.749

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License (by-nc 4.0) which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

velli di colesterolo totale più bassi. Gli stessi autori, commentando i risultati, hanno dichiarato di non essere in grado di spiegare questi dati e hanno quindi successivamente analizzato nella stessa popolazione la relazione fra colesterolo LDL e morte cardiovascolare, rilevando una relazione *J-shaped*, con rischio di eventi che era massimo per elevati valori di colesterolo LDL, scendeva per valori inferiori per aumentare nuovamente per i valori più bassi, che tuttavia consideriamo attualmente, “non a target” (es. 80 mg) [4]. Se questa relazione è stata confermata da Tikhonoff *et al.* [5] per entrambi i sessi in una casistica di ultrasessantacinquenni con follow-up di dodici anni, quando veniva considerato come outcome la mortalità totale gli autori confermavano una curva *J-shaped* per gli uomini, mentre nelle donne il rischio maggiore si associava comunque a bassi valori di colesterolo. Queste differenze sono di difficile interpretazione, e probabilmente legate a selezione dei pazienti. Il valore scarsamente predittivo della colesterolemia nell’anziano potrebbe essere legato al fatto che nei più pazienti anziani con un elevato carico di comorbidità il colesterolo possa perdere almeno in parte il suo ruolo di fattore di rischio per eventi cardio- e cerebrovascolari, per assumere il valore di marcatore di fragilità, col risultato di “mascherare” in tal modo l’associazione tra ipercolesterolemia e morte coronarica [6].

Riduzione del colesterolo in prevenzione primaria

Se le evidenze sul ruolo prognostico della ipercolesterolemia negli anziani sono contrastanti, lo sono anche quelle relative al beneficio della riduzione del colesterolo con farmaci ipocolesterolemizzanti in prevenzione primaria.

A favore del trattamento con statine è una metanalisi che ha considerato 10 studi clinici con 70.388 persone con senza precedenti eventi cardiovascolari ma con fattori di rischio, incluso diabete (23%) e follow-up medio 4,1 anni. Il trattamento con statine riduceva significativamente mortalità, eventi coronarici maggiori e cerebrovascolari anche analizzando il sottogruppo di età superiore a 65 anni [7]. Va tuttavia segnalato che l’età media dei pazienti era di 63 anni (range 55,3-75 anni), elemento che limita la estensione di questi risultati agli individui di età più avanzata e ai cosiddetti “grandi vecchi”. Sulla stessa linea i dati del Cholesterol Treatment Trialists’ Collaboration [8], in una meta-analisi di 22 studi caso-controllo (utilizzo vs non utilizzo di statine) e di 5 studi randomizzati (alta vs bassa intensità statinica) nella quale è stata valutata l’incidenza di eventi vascolari maggiori (infarto del miocardio non fatale, morte coronarica, ictus, rivascolarizzazione coronarica). I partecipanti sono stati divisi in cinque categorie sulla base del rischio di eventi a 5 anni (<5%, 5%-10%, 10%-20%, 20%-30%, >30%). Il trattamento con statine riduceva significativamente il rischio di eventi vascolari maggiori indipendentemente da età, sesso e valori di LDL di partenza. Il beneficio era lievemente inferiore per gli individui di età >75 anni (16%) rispetto ai soggetti di età inferiore (22%).

Al contrario, Ray *et al.* [9] in una revisione sistematica di 11 trials randomizzati con statine in prevenzione primaria tra soggetti di età 51-75 anni, non hanno rilevato una riduzione della mortalità totale. Va detto tuttavia che la numerosità campionaria era troppo scarsa nel quartile di età più avanzata per poter fornire risultati attendibili da analisi di sottogruppi.

Anche in una recente metanalisi [10] di 8 trial clinici che ha incluso quasi 25.000 pazienti ultrasessantacinquenni in prevenzione primaria, è stato confermato il beneficio del trattamento con statine con riduzione del rischio di infarto e di ictus non fatali; tuttavia, considerando

la mortalità cardiovascolare e da tutte le cause, è stato osservato solo un trend di beneficio, non statisticamente significativo. Va sottolineato che anche in questa metanalisi condotta su pazienti anziani, l’età media risultava comunque piuttosto bassa (72,3 aa).

Nello studio Prosper [11], unico trial basato sul confronto statine vs placebo che abbia reclutato solo anziani (70 - 82 anni) con fattori di rischio cardiovascolari, a 3,2 anni di follow-up il trattamento con pravastatina 40 mg aveva ridotto del 34% i livelli di colesterolo LDL e, soprattutto, del 15% l’endpoint primario composito di morte coronarica, infarto miocardico e stroke non fatali. Tuttavia, non vi fu alcuna riduzione della mortalità totale, del rischio di disabilità o di decadimento cognitivo. Una recente metanalisi Cochrane [12] ha confermato delle statine nella prevenzione del declino cognitivo e dello sviluppo di demenza. Da segnalare, inoltre, che il trattamento con pravastatina si associava a un aumento significativo delle nuove diagnosi di neoplasia. Studi successivi condotti anche in pazienti molto anziani hanno tuttavia dimostrato l’inconsistenza di questa associazione [10,13].

Va inoltre detto che sia le linee-guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) sulla gestione delle dislipidemie [14] che quelle più recenti sulla prevenzione cardiovascolare [15], raccomandano l’inizio del trattamento statinico in prevenzione primaria sulla base del rischio di eventi cardiovascolari a dieci anni stimato mediante vari calcolatori come lo SCORE. Tuttavia, questi calcolatori non sono stati validati nella popolazione anziana (ad es. SCORE è considerato valido fino ai 65 anni) e, di conseguenza, le stesse linee-guida raccomandano prudenza nell’utilizzo di questi strumenti nei soggetti di età più avanzata.

Di fatto, mancano dunque studi che abbiano testato l’efficacia delle terapie ipocolesterolemizzanti in prevenzione primaria nei pazienti molto anziani, per i quali sia l’inizio del trattamento che il target da raggiungere rimangono incerti e da valutare individualmente e, verosimilmente, non sulla base della sola età anagrafica, ma anche nell’ottica del costo-beneficio che tenga conto di altri fattori di rischio, dello stato funzionale e cognitivo, oltre che dell’aspettativa di vita.

Riduzione del colesterolo in prevenzione secondaria

Anche dopo un evento cardiovascolare, gli anziani sono meno frequentemente trattati con farmaci ipocolesterolemizzanti e spesso ricevono statine a bassa intensità e con bassi dosaggi [16]. Questo comportamento ha verosimilmente varie spiegazioni; dalla preoccupazione per possibili effetti collaterali soprattutto in pazienti più fragili e comorbosi, al rischio di pericolose interazioni farmacologiche in pazienti che frequentemente assumono una polifarmacoterapia, ma anche da atteggiamenti ageisti che solo sulla base del mero criterio anagrafico escludono i pazienti da questo trattamento.

Rispetto a quanto descritto per la prevenzione primaria, in ambito di prevenzione secondaria le evidenze sul trattamento ipocolesterolemizzante negli anziani sono maggiori, tuttavia non mancano aspetti controversi e ancora da chiarire. Afilalo *et al.* hanno pubblicato una metanalisi di 9 trial clinici randomizzati che hanno incluso 19569 soggetti di età ≥65 anni con coronaropatia nota, dimostrando che il trattamento con statine in prevenzione secondaria riduce l’incidenza di infarto non fatale, degli interventi di rivascolarizzazione e di stroke, oltre che di morte coronarica e da tutte le cause [17]. Tuttavia, l’età media dei pazienti inclusi non era così avanzata, essendo quasi sempre inferiore ai 70 anni, e i cosiddetti grandi anziani erano sistematicamente esclusi da questi trial. Non fa eccezione a questa regola neanche lo studio IMPROVE-IT, primo trial a dimostrare un miglioramento prognostico di un farmaco ipocolesterolemizzante non sola-

mente statinico: i quasi 20.000 pazienti inclusi in questo trial che dopo sindrome coronarica acuta sono stati randomizzati a ricevere simvastatina oppure l'associazione fra simvastatina ed ezetimibe avevano un'età media di circa 63 anni [18].

Dati su pazienti più anziani derivano quindi da registri e studi osservazionali, che hanno dato risultati non del tutto sovrapponibili. Foody *et al.* [19] hanno valutato la relazione fra mortalità e prescrizione di statine alla dimissione dopo infarto miocardico in circa 23.000 pazienti Medicare (≥ 65 aa). Dopo un follow-up di 3 anni, in analisi multivariata che teneva in considerazione dati demografici e clinici, la prescrizione di statine alla dimissione era associata con una significativa riduzione della mortalità. Tuttavia, questa relazione era significativa solo fino agli 80 anni, mentre dagli ottantacinque anni in poi tendeva ad invertirsi, essendo associata ad un non significativo aumento del rischio. Gränsbo *et al.* [13] hanno invece analizzato il registro RIKS-HIA (Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions), con 14907 pazienti di età ≥ 80 anni ricoverati per infarto miocardico acuto. Dopo un follow-up medio di 296 giorni, la terapia con statine era associata ad una marcata riduzione della mortalità per tutte le cause e di quella cardiovascolare.

Le linee-guida della Società Europea di Cardiologia e dell'aterosclerosi sul trattamento delle dislipidemie [14] raccomandano il trattamento con statine con target ≤ 70 mg/dl per il colesterolo LDL in tutti pazienti ad alto rischio (es. tutti i pazienti con pregresso evento CV). Queste linee-guida non forniscono tuttavia raccomandazioni specifiche per i pazienti più anziani, per i quali, vista la scarsità di evidenze consigliano di basarsi sul giudizio clinico. Al contrario, le ultime linee-guida americane [20] sulla gestione dell'ipercolesterolemia, hanno rimosso il concetto di target da raggiungere, introducendo quello di statine ad alta, media e bassa intensità (in relazione all'efficacia nella riduzione dei valori di colesterolo LDL). Le stesse linee-guida raccomandano in soggetti ad alto rischio con manifestazioni cliniche di patologia cardiovascolare di origine aterosclerotica l'utilizzo di statine ad alta intensità (atorvastatina 40-80 mg o rosuvastatina 20-40 mg) al di sotto dei 75 anni di età, di statine a media o alta intensità al di sopra dei 75 anni (20), dopo attenta valutazione dei possibili effetti collaterali, delle interazioni farmaco-farmaco e delle preferenze del singolo paziente.

La dimostrazione che le statine ad alta intensità sono efficaci nei pazienti anziani deriva anche dallo Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). Questo studio ha incluso 890 anziani (60-85 anni), con coronaropatia ed almeno un episodio di ischemia della durata di almeno tre minuti rilevata durante Holter-ECG di 48 h, randomizzati a statine ad alta (atorvastatina 80 mg al giorno) o a bassa intensità (pravastatina 40 mg al giorno). I due trattamenti hanno ridotto in maniera sovrapponibile la durata totale di ischemia, outcome primario di efficacia, ma il trattamento ad alta intensità ha ridotto in maniera significativa non solo il colesterolo LDL ma anche la mortalità per tutte le cause, con un trend verso un minor numero di eventi coronarici acuti. Anche in questo caso, pur essendo stati inclusi pazienti anziani, l'età media al momento dell'arruolamento nello studio era di 72 anni e non sono state descritte differenze di outcome per fasce di età.

Conclusioni

Nella popolazione anziana, e soprattutto in quella molto anziana, il ruolo prognostico dell'ipercolesterolemia non è così chiaro e i dati della letteratura sono spesso contraddittori, con studi che riportano la stessa associazione dimostrata nei pazienti più giovani di aumentato rischio cardiovascolare, mentre altri evidenziano un effetto prognostico negativo dei bassi valori di colesterolo. Una possibile spiegazione è che ciò dipenda da variabili criteri di selezione dei pazienti. Il valore scarsa-

mente predittivo della colesterolemia in alcuni studi potrebbe essere legato al fatto che hanno arruolato pazienti molto anziani complessi, con elevato livello di comorbilità, nei quali è possibile che il colesterolo perda il ruolo di fattore di rischio cardiovascolare diventando piuttosto, quando ridotto, il valore di marcatore di fragilità. Mancano evidenze forti sull'effetto prognostico del trattamento dell'ipercolesterolemia sia in prevenzione secondaria che, soprattutto, in prevenzione primaria nei pazienti molto anziani, poiché, gli ultraottantenni sono sottorappresentati nei trial clinici, quando non sistematicamente esclusi. Il sottotrattamento degli anziani nel mondo reale, in parte legato al timore di possibili effetti collaterali o delle interazioni farmacologiche, ma attribuibile anche a comportamenti ageistici, limita inoltre la possibilità di utilizzo di studi clinici osservazionali o di registri amministrativi, per ottenere evidenze dalla pratica clinica. In questo contesto, sembra ragionevole – almeno per il trattamento con farmaci ipocolesterolemizzanti in prevenzione secondaria – utilizzare l'approccio proposto dalle linee guida AHA/ACC del 2013 [20], che raccomandano nei pazienti più anziani (≥ 75 aa) la prescrizione di statine ad intensità moderata-alta dopo avere valutato rischi e benefici e le preferenze del paziente, insieme al giudizio clinico raccomandato dalle linee guida europee [14], per individuare i pazienti più fragili o comorbosi; questi pazienti potranno essere quindi esclusi dal trattamento, non sulla base di un mero criterio anagrafico ma dopo un'attenta valutazione, oppure ricevere farmaci ad intensità minore o a dosaggi più bassi, adottando target "meno ambiziosi".

Bibliografia

1. 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.
2. Krumholz HM, Seeman TE, Merrill SS, et al. Lack of association between cholesterol and coronary heart disease mortality and morbidity and all-cause mortality in persons older than 70 years. *JAMA* 1994;272:1335-40.
3. Schatz IJ, Masaki K, Yano K, et al. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet* 2001;358:351-5.
4. Curb JD, Abbott RD, Rodriguez BL, et al. Prospective association between low and high total and low-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in elderly men. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1975-80.
5. Tikhonoff V, Casiglia E, Mazza A, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and mortality in older people. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:2159-64.
6. Volpato S, Zuliani G, Guralnik JM et al. The inverse association between age and cholesterol level among older patients: the role of poor health status. *Gerontology* 2001;47:36-45.
7. Brugs JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376.
8. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-90.
9. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med* 2010;170:1024-31.

10. Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2090-9.
11. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
12. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016:CD003160. doi: 10.1002/14651858.CD003160.pub3.
13. Gransbo K, Melander O, Wallentin L, et al. Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-myocardial infarction patients receiving statin treatment. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1362–1369.
14. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32):1769-818.
15. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;pii: ehw106 [Epub ahead of print].
16. Bittner V, Deng L, Rosenson RS, et al. Trends in the use of non-statin lipid-lowering therapy among patients with coronary heart disease: a retrospective cohort study in the medicare population 2007 to 2011. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1864-72.
17. Afilalo J, Duque G, Steele R, et al. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:37-45.
18. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
19. Foody JM, Rathore SS, Galusha D, et al. Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors in older persons with acute myocardial infarction: evidence for an age-statin interaction. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54:421-30.
20. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al for the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines *Circulation* 2014; 129(Suppl 2):S1-45.
21. Deedwania P1, Stone PH, Bairey Merz CN, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation* 2007;115:700-7.