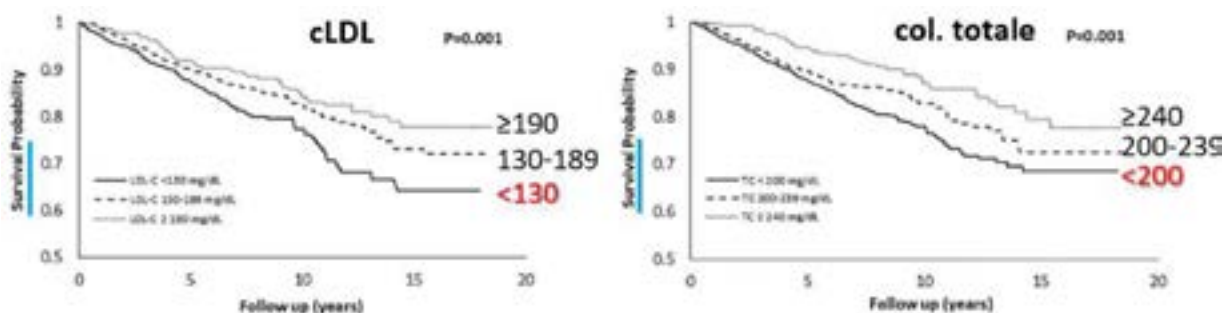


La campagna mondiale per la riduzione della colesterolemia: uno dei più grandi scandali della medicina moderna

Le ultime Linee Guida (LG) europee per la prevenzione cardiovascolare (CV) accentuano la tendenza a proporre target sempre più estremi.[1] Nelle persone senza malattie CV accertate, le raccomandazioni suggeriscono, indipendentemente dal rischio, di mantenere il colesterolo -LDL (cLDL) a <100 mg/dl, portandolo a <70 se a rischio alto e a <55 mg/dl se a rischio molto alto, o di attuare la riduzione del 50% del valore di partenza se già basso, nell'ottica the lower the better. È inoltre scomparsa l'accettazione di cLDL <116 mg/dl per chi fosse a basso rischio, che ancora era presente nelle LG Europee 2019 per la gestione delle dislipidemie.[2]. Ciò testimonia la completa dissociazione tra le raccomandazioni delle associazioni professionali (recepte acriticamente da tanti medici) e le prove scientifiche disponibili, nonché la totale perdita di credibilità delle suddette associazioni agli occhi di chi ancora si curasse di quanto emerge dalle prove (o da quanto suggerisce il buon senso).

In verità, la dissociazione riguarda anche l'incidenza di "eventi CV", in parte reali, in parte frutto di artefatti,[3] rispetto all'esito che privilegerebbe la maggior parte delle persone, se correttamente informata: ridurre la mortalità complessiva/vivere più a lungo (senza disabilità). La recente pubblicazione su una coorte prospettica di veterani USA di ~60 anni in partenza,[4] seguiti per ~9 anni, con cLDL medio 149 mg/dl, 52% dislipidemici in base a criteri del National Cholesterol Education Program-ATP III, 23% con cardiopatia coronarica, 21% diabetici di tipo 2, 40% obesi, 60% ipertesi, dunque a rischio alto/molto alto in base alle LG europee, ha mostrato i risultati mostrati nelle figure che seguono in termini di mortalità totale. Gli autori parlano



di "paradosso", ma in realtà i risultati sono del tutto coerenti con altri 13 studi che correlano la colesterolemia alla mortalità totale (e non solo), citati nella discussione,[4] che riscontrano un'associazione nulla o più spesso inversa: cioè, muore meno il terzile con cLDL più alto. Ciò è quanto documentato anche da Ravnskov in una celebre revisione sistematica di 19 studi di coorte su soggetti ≥60 anni.[5]

È ancora più recente la pubblicazione combinata dei dati individuali armonizzati da 112 studi di coorte in 34 paesi.[6] Questa enorme ricerca ha esaminato l'associazione, stratificata per età e sesso, tra malattia CV incidente e mortalità totale, con i cinque fattori di rischio C₅ usati per calcolare i punteggi di rischio CV:

- Indice di massa corporea (BMI)
- Pressione arteriosa sistolica (PAS)
- Colesterolo non-HDL (cioè cLDL + 1/5 di trigliceridi: in pratica da +20 a +30 mg/dL rispetto al valore di cLDL)
- Fumo di tabacco corrente
- Diabete.

La ricerca, sponsorizzata dal Governo tedesco, ha riguardato oltre 1,5 milioni di partecipanti, di età media 54 anni, con follow-up medio di 7,3 anni (max 47) per malattia CV incidente e 8,7 anni (max 47) per mortalità totale. Ai 5 fattori succitati è risultato attribuibile ~55% dei casi di malattia CV e poco più del 20% della mortalità totale. Con sorpresa di chi si ostina a non prendere atto dei risultati ultradecennali di moltissime indagini epidemiologiche, i risultati principali sono sintetizzati nella diapositiva qui riprodotta.



Il **nadir di mortalità totale** per BMI (poco sopra a 25) e per PAS (~120 mm Hg) è circa quanto ci aspetteremmo. Per il **colesterolo non-HDL** è invece **≥175 mg/dL**. Per stimare il cLDL dovremmo sottrarre 1/5 dei trigliceridi (cioè al max 30 mg/dl) Ne consegue che **il nadir della mortalità per tutte le cause del cLDL** nei 34 paesi considerati è **almeno 145 mg/dL**.

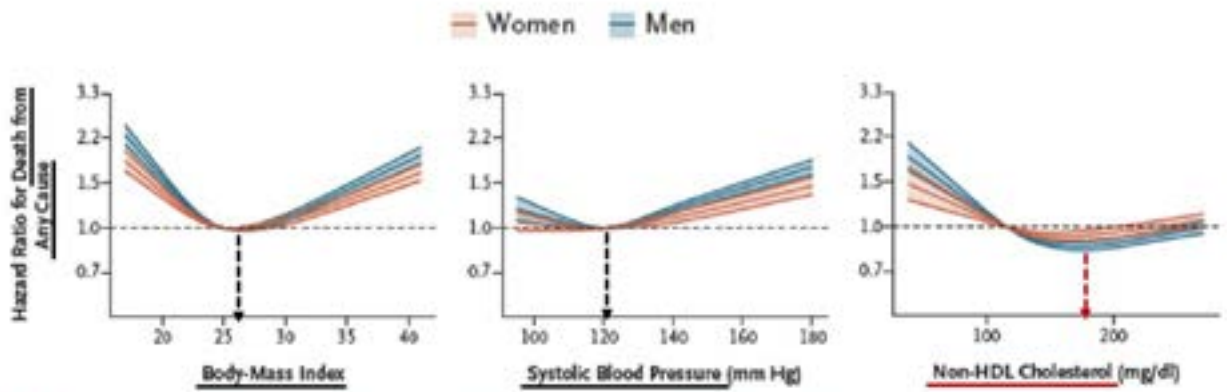


Figure 1. Associations of Continuous Risk Factors with Cardiovascular Disease and Death from Any Cause. Shown are the results of a global 1-year landmark analysis that allowed for nonlinear effects. Participants with cardiovascular disease at baseline were excluded. Age was used as the time scale. All five risk factors, together with the use of antihypertensive medications, were included as covariates in the models. The widths of the 95% confidence intervals (shaded areas) have not been adjusted for multiplicity and should not be used in place of hypothesis testing. To convert the values for non-high-density lipoprotein (HDL) cholesterol to millimoles per liter, multiply by 0.02586.

Per chi segue la letteratura scientifica, ciò non sorprende. Infatti, la grande coorte nazionale contemporanea danese mostra (vedi diapositiva qui sotto) che il nadir della mortalità totale dai 20 ai 100 anni è intorno agli stessi valori di cLDL (140 mg/dl), e il nadir della mortalità di chi assume farmaci ipolipemizzanti, verosimilmente a seguito di eventi CV, è ~100 mg/dl, ben lontano dai valori <55 raccomandati dalle Società di Cardiologia![7]

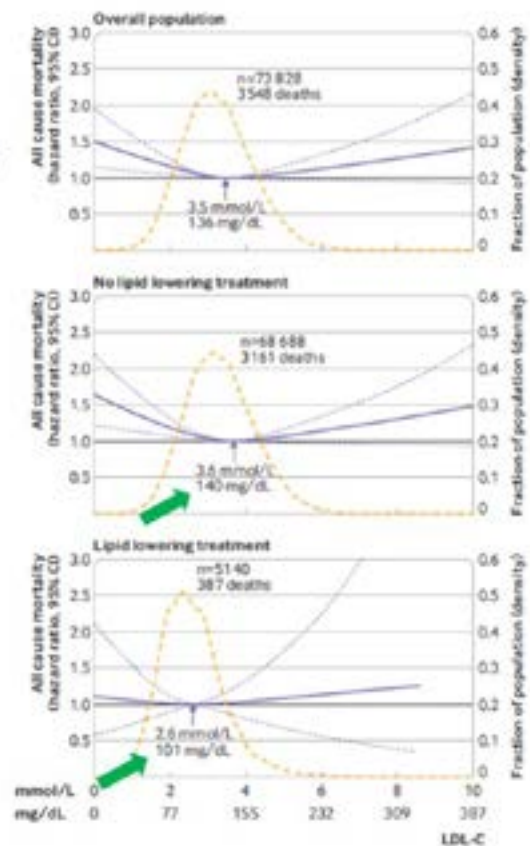
Nadir mortalità: x non trattati con ipolipemizzanti: cLDL 140 mg/dl

Cite this as: *BMJ* 2020;*371*:m4266

Association between low density lipoprotein and all cause and cause specific mortality in Denmark: prospective cohort study
 Camilla Ditlev Lindhardt Johansen, Liza Anne Langsted, Liza Martin Badstuber Mortensen, Liza Borge Grønne Nordestgaard

Coorte rappresentativa popolazione Danese 20-100 aa, follow-up 9,9 aa

Nadir mortalità: x trattati con ipolipemizzanti: cLDL 101 mg/dl



È vero che valori bassi di cLDL si associano a un moderato minor rischio di infarto miocardico, ma è solo l'infarto cardiaco a beneficiare di un cLDL basso (e neanche troppo ...), mentre la mortalità totale va in tutt'altra direzione, e quella da malattie infettive risente ancor più dell'effetto protettivo di un cLDL elevato: il nadir della mortalità da malattie infettive in Danimarca è ~160 mg/dl di cLDL.[8] Allo stato delle conoscenze l'accanimento indotto in tanti medici da una propaganda spinta da interessi commerciali (che hanno ampiamente catturato i regolatori) non giova alla longevità degli assistiti.

Purtroppo i media, disinformati dalle associazioni professionali, spesso gravate anch'esse da pesanti Cdl, promuovono la diseducazione in tema di colesterolo. Ad esempio, il Corriere della Sera di pochi giorni fa veicolava l'opuscolo "Colesterolo. Tutto quello che bisogna sapere" (n.d.r. "e nulla di quanto conviene non far sapere..."), realizzato in collaborazione con il Presidente della Società Italiana di Cardiologia, Prof. Perrone Filardi. In totale disprezzo dell'insieme delle prove disponibili, l'opuscolo recita infatti: "il cLDL a 115 mg/dl... in un 70enne deve mettere in allarme... Più la persona è a rischio, più il target da raggiungere è basso". E ancora: "È vero che più basso è il colesterolo Ldl, meglio è? Diversi studi sembrano suggerire che... il colesterolo LDL sembra quasi non sia mai abbastanza basso: più scende, più cala la probabilità di malattie CV [n.d.r.: ma più aumenta quella di morire...!]. ... anche le linee guida sulle dislipidemie dell'European Society of Cardiology ed European Atherosclerosis Society sottolineano la necessità di ridurre il più possibile il cLDL per diminuire il pericolo di eventi CV: non c'è un limite inferiore oltre cui non scendere e una riduzione forte delle LDL diminuisce moltissimo la probabilità di guai connessi all'eccesso di grassi nel sangue. Così oggi non si sospendono o si riducono necessariamente le terapie neanche se il cLDL è sceso a 50 o 40; in chi è ad alto rischio l'obiettivo è arrivare al proprio valore soglia ideale e come minimo a una riduzione relativa del 50% rispetto al livello iniziale." Per finire con la sfrontata promozione di farmaci: "A chi possono essere dati gli inibitori di PCSK9? L'aggiunta ai trattamenti ipocolesterolemizzanti convenzionali di un anticorpo anti-PCSK9 permette di ridurre fino al 60-70% in più la colesterolemia rispetto a statine ed ezetimibe[9], consentendo di raggiungere gli obiettivi terapeutici per il cLDL in una larga percentuale di pazienti a diverso grado di rischio CV, soprattutto in chi ha già avuto un evento CV acuto. In questi casi il cLDL non dovrebbe superare i 55 mg/dl, ma secondo alcune stime il 50% di questi soggetti non raggiunge il target di cLDL, con tendenza a peggiorare man mano che ci si allontana dall'evento acuto. Gli inibitori di PCSK9, somministrati per iniezione sottocute ogni 2-4 settimane... Non provocano effetti collaterali di rilievo a medio termine* e possono essere associati alle altre terapie per ridurre il colesterolo."

* n.d.r.: salvo un aumento di mortalità totale del 4% con Evolocumab (+18 morti, non statisticamente significativo)[10] e di mortalità CV.[11,12]

Incidentalmente, l'opuscolo diffuso dal Corriere della Sera non fa cenno ai costi per il SSN per anno di terapia (quelli al pubblico sono molto più alti), che con i farmaci citati sono:

- statine: meno/molto meno, di € 100
- ezetimibe (se generico): € 137
- evolocumab (inibitore PCSK9): € 5.100
- alirocumab (inibitore PCSK9): € 4.700
- acido bempedoico: € 949 (anch'esso ha aumentato la mortalità totale)[13,14]
- inclisiran: € 5.096

In conclusione, lo slogan the lower the better vale di certo per gli interessi dei produttori di ipolipemizzanti, di diagnostica strumentale specifica, di vari dispositivi medicali e per gli specialisti delle discipline implicate. Per gli altri, allo stato delle conoscenze potrebbe valere di più lo slogan the lower the bitter.

Per finire, penso che si potrebbe inviare questo articolo al Corriere della Sera, invitando ad aprire un dibattito pubblico sul tema.

Alberto Donzelli

Bibliografia

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227-37
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-88
3. Donzelli A, Giudicatti G, Duca P. Nuove linee guida europee sulla gestione delle dislipidemie: aggressività non giustificata dalle prove esistenti. *E&P* 2020, 44 (4) luglio-agosto, 308-12
4. Vainshelboim B, Myers J. Dyslipidemia paradox: Analysis from the veterans exercise testing study. *PLoS ONE* 18(7):e0287923. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0287923>
5. Ravnskov U, Diamond DM, Hama R et al. Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: a systematic review. *BMJ Open* 2016;6(6):e010401
6. The Global Cardiovascular Risk Consortium. Global effect of modifiable risk factors on cardiovascular disease and mortality. *N Engl J Med* 2023 Aug 26. DOI: 10.1056/NEJMoa2206916
7. Johannesen CDL, Langsted A, Mortensen MB, Nordestgaard BG. Association between low density lipoprotein and all cause and cause specific mortality in Denmark: prospective cohort study. *BMJ* 2020;371:m4266. doi: 10.1136/bmj.m4266. Erratum in: *BMJ* 2021 Feb 12;372:n422
8. Madsen CM, Varbo A, Tybjaerg-Hansen A et al. U-shaped relationship of HDL and risk of infectious disease: two prospective population-based cohort studies. *Eur Heart J* 2018;39:1181-90 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx665>
9. Donzelli A, Battaglia A. The efficacy of ezetimibe does not seem a credible real effect. *Int J Cardiol* 2016;222:795-6
10. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22
11. van Bruggen FH, Lujendijk HJ. Evolocumab's long-term mortality risk unclear due to shortened follow-up of FOURIER. *Am J Cardiovasc Drugs* 2022;22:5-8
12. Erviti J, Wright J, Bassett K et al. Restoring mortality data in the FOURIER cardiovascular outcomes trial of evolocumab in patients with cardiovascular disease: a reanalysis based on regulatory data. *BMJ Open* 2022;12:e060172
13. Bays HE, Banach M, Catapano AL et al. Bempedoic acid safety analysis: pooled data from four phase 3 clinical trials. *J Clin Lipidol* 2020;14:649-59
14. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 2023;388:1353-64