

Collana Le Guide della Salute

RICERCHE NATURALISTICHE N° 18

Giorgini Dr. Martino

GUERRA AL COLESTEROLO
l'errore più grande nell'ultimo secolo
commesso dalla scienza medica



ELITTO EDIZIONI

Collana Le Guide della Salute

RICERCHE NATURALISTICHE N° 18

Giorgini Dr. Martino

GUERRA AL COLESTEROLO
l'errore più grande nell'ultimo secolo
commesso dalla scienza medica



ELITTO EDIZIONI

INDICE

PRIMA PARTE	6
• 100 ANNI DI GUERRA AL COLESTEROLO	6
– <i>Il capro espiatorio: acidi grassi saturi e colesterolo</i>	6
– <i>Attività fisica e dieta sana: non salvano nessuno</i>	7
– <i>l'omocisteina causa arteriosclerosi e aterosclerosi</i>	8
– <i>Prima strada di ri-metilazione</i>	10
– <i>Seconda strada di ri-metilazione</i>	11
– <i>Terza strada, la transulfurazione</i>	11
• DANNI CAUSATI DIRETTAMENTE DALL'OMOCISTEINA	13
– <i>La disfunzione endoteliale</i>	14
– <i>Disturbi associati con livelli alti di omocisteina:</i>	18
• IL LIVELLO DI OMOCISTEINA	19
• DANNI CAUSATI INDIRETTAMENTE DALL'OMOCISTEINA	21
• CHE COS'È LA METILAZIONE	23
• EPIGENETICA	26
SECONDA PARTE	27
• IL COLESTEROLO È UN NUTRIMENTO PREZIOSO	27
• VERSO UN CAMBIAMENTO DI PARADIGMA NEL TRATTAMENTO DEL COLESTEROLO. UN RIESAME DELLA QUESTIONE DEL COLESTEROLO IN GIAPPONE	32
• COLESTEROLO E MORTALITÀ	34
– <i>Colesterolo e mortalità per tutte le cause in Giappone.</i>	34
– <i>Gli anziani con livelli elevati di colesterolo vivono più a lungo, indipendentemente da dove vivono.</i>	37
• COLESTEROLO E MALATTIE	41
– <i>Colesterolo e mortalità per malattie cardiovascolari</i>	41
– <i>Colesterolo e cancro</i>	44
– <i>Colesterolo e malattie infettive</i>	44
– <i>Colesterolo e malattie del fegato</i>	46
• IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE: LA CHIAVE PER RISOLVERE IL MITO DEL COLESTEROLO	48
– <i>È corretta l'ipotesi secondo cui più bassi sono i livelli di colesterolo, meglio è?</i>	48
– <i>L'afèresi delle lipoproteine a bassa densità si è dimostrata efficace in Giappone?</i>	51

–La percentuale di soggetti con ipercolesterolemia familiare nelle coorti è la questione chiave-----	51
–Effetti dell'età sulla relazione tra mortalità per malattia coronarica e livelli di colesterolo-----	52
–L'ipercolesterolemia familiare aiuterà la sopravvivenza nelle future pandemie?-----	53
• LINEE GUIDA DELLA JAPAN ATHEROSCLEROSIS SOCIETY (JAS). -----	53
–Precedenti linee guida della Japan Atherosclerosis Society ----	54
–Passando dal colesterolo totale al colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (LDL) -----	61
–Conflitto di interessi-----	64
• L'ULTIMA EDIZIONE DELLE LINEE GUIDA JAS 2012 PARTE I -	67
–Il solo studio NIPPON DATA80 riporta che la mortalità per tutte le cause è più alta nel gruppo con il colesterolo più alto in Giappone -----	68
–La figura e la tabella principali delle linee guida JAS del 2012 derivano in gran parte dai risultati di NIPPON DATA80 -----	73
–Relazione tra mortalità cardiovascolare e colesterolo nello studio NIPPON DATA80 -----	74
–Le linee guida JAS del 2012 non fanno menzione degli effetti protettivi del colesterolo sull'ictus -----	75
• L'ULTIMA EDIZIONE DELLE LINEE GUIDA JAS (2012) PARTE II: ALTRI FATTORI DI RISCHIO OLTRE AL COLESTEROLO PER LA MALATTIA CORONARICA -----	77
–Il rischio del fumo può essere ridotto solo smettendo di fumare, non abbassando i livelli di colesterolo-----	77
–Le linee guida JAS del 2012 forniscono livelli target per le lipoproteine a bassa densità anche per le donne -----	78
–Le linee guida JAS del 2012 stabiliscono livelli target più rigorosi per il colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità con l'età -----	79
• L'ULTIMA EDIZIONE DELLE LINEE GUIDA JAS (2012) PARTE III: FARMACI E DIETE PER ABBASSARE IL COLESTEROLO -----	81
–Gravi difetti nello studio MEGA -----	81
–Le linee guida JAS del 2012 citano J-LIT, uno studio di intervento, come studio di coorte-----	84
• DIFETTI IN ALTRI STUDI DI INTERVENTO GIAPPONESI -----	86
–Il PATE Trial -----	86

–Lo studio <i>KLIS</i> -----	86
–Il <i>MUSASHI-AMI Trial</i> -----	87
• GLI ACIDI GRASSI SATURI DOVREBBERO ESSERE RIDOTTI?87	
• L'ULTIMA EDIZIONE DELLE LINEE GUIDA JAS (2012) PARTE IV: GLI EFFETTI AVVERSI DELLE STATINE -----	89
–Le linee guida <i>JAS</i> del 2012 contengono descrizioni limitate degli effetti avversi dei farmaci ipolipemizzanti -----	90
–La natura cancerogena delle statine -----	92
• STATINE E DISTURBI DEL SISTEMA NERVOSO -----	93
– <i>Neuropatia periferica</i> -----	93
– <i>Disturbi del sistema nervoso centrale simili alla sclerosi laterale amiotrofica</i> -----	93
– <i>Piacere sessuale diminuito</i> -----	94
– <i>Compromissione della memoria</i> -----	95
• TERATOGENICITÀ ASSOCIATA ALLE STATINE -----	96
• ALTRE DISFUNZIONI D'ORGANO CAUSATE DALLE STATINE 97	
– <i>Disordini muscolo-scheletrici</i> -----	97
– <i>Cataratta</i> -----	98
– <i>Disfunzione epatica</i> -----	99
• LE STATINE SONO EFFICACI NELLA PREVENZIONE DELLA MALATTIA CORONARICA NEL DIABETE MELLITO DI TIPO 2 IN GIAPPONE, COME RACCOMANDANO LE LINEE GUIDA JAS DEL 2012? -----	99
– <i>Contesto della relazione tra diabete e ipercolesterolemia</i> ----	100
– <i>Innanzitutto, le statine aumentano l'incidenza del diabete</i> ----	101
– <i>Come le statine deteriorano il metabolismo del glucosio</i> -----	102
– <i>I benefici delle statine superano il rischio di insorgenza del diabete?</i> -----	103
– <i>Rispondere alla domanda principale posta in questo capitolo</i>	105
• IPERTRIGLICERIDEMIA E BASSI LIVELLI DI COLESTEROLO LEGATO ALLE LIPOPROTEINE AD ALTA DENSITÀ: SONO BERSAGLI TERAPEUTICI? -----	105
– <i>Ipertrigliceridemia: dovrebbe essere trattata per prevenire la malattia coronarica?</i> -----	106
– <i>Ipertrigliceridemia: dovrebbe essere trattata per prevenire l'ictus?</i> -----	107
– <i>Cosa significano bassi livelli di colesterolo lipoproteico ad alta densità?</i> -----	108

- *Colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità e mortalità per tutte le cause nel rapporto di Okamura et al. (ND90)* -----111
- **GUIDA AL TRATTAMENTO DELLA DISLIPIDEMIA DELLA JAPAN ATHEROSCLEROSIS SOCIETY (2013)** -----111
 - *Effetti collaterali dei farmaci ipolipemizzanti, come le statine* --112
- **CONCLUSIONI** -----114

- **BIBLIOGRAFIA:** per la bibliografia dettagliata sui singoli elementi nutritivi consultare il sito www.drgiorgini.it alla sezione “Documenti / Bibliografie”

PRIMA PARTE

100 ANNI DI GUERRA AL COLESTEROLO

Molte malattie cardiovascolari (infarto, ictus) sono imputabili all'aterosclerosi, ovvero alla formazione di placche aterosclerotiche (ateromi) formate da colesterolo, altri grassi, minerali e rifiuti cellulari che si attaccano alle pareti delle arterie che quindi si occludono e perdono elasticità.

Queste malattie causano circa il 35% delle morti. Dunque, sembrerebbe importante ridurre il colesterolo entro certi limiti.

Assumiamo parte del colesterolo dagli alimenti, ma l'organismo ne produce una quantità ancora maggiore nel fegato e nel tratto gastro-intestinale. Inoltre, il colesterolo viene prodotto da zuccheri, grassi e perfino dalle proteine, tanto è importante: è necessario per la sintesi degli ormoni sessuali, per la produzione della bile e per la composizione delle membrane cellulari.

IL CAPRO ESPIATORIO: ACIDI GRASSI SATURI E COLESTEROLO

I medici, tuttavia, hanno individuato nei grassi saturi e soprattutto nel colesterolo il capro espiatorio, il "cattivo" della storia dell'aterosclerosi. Quindi, quando il livello di colesterolo risulta elevato, niente uova, niente burro e, soprattutto, evitare i grassi animali, questo è l'avvertimento dietetico degli scienziati contro la trombosi¹.

Così, è notevolmente diminuito il consumo di grassi animali, ma gli attacchi coronarici e ischemici sono aumentati e aumentano di numero di anno in anno.

¹ Formazione di trombi all'interno dei vasi sanguigni con obliterazione totale o parziale del lume vasale; nei grossi vasi è parietale, nei piccoli in genere è occlusiva. La trombosi cerebrale consiste nella coagulazione intravascolare in un vaso arterioso o venoso appartenente al circolo endocrino. Le cause di una trombosi arteriosa sono abitualmente aterosclerotiche o emboliche e comportano una sintomatologia assai grave, spesso mortale (Le Garzantine, Medicina, Garzanti, Milano 2007).

Invece di concentrarsi solo sul colesterolo come causa dell'aterosclerosi, bisogna guardare altri squilibri biochimici. Infatti, se le pareti dei vasi sanguigni sono elastiche, lisce, e non irruvidite il colesterolo non si attacca.

La sostanza che irruvidisce le pareti interne dei vasi sanguigni è stata individuata da oltre un secolo! Si tratta dell'OMOCISTEINA.

ATTIVITÀ FISICA E DIETA SANA: NON SALVANO NESSUNO

Il cuore può essere colpito anche se non si fuma e non si beve, anche se ci si allena regolarmente e si segue una dieta a basso contenuto di colesterolo, perché ci sono altre cause scatenanti contro cuore e circolazione e tutte sono riconducibili a carenze di nutrimenti:

- se è scarsa la digestione a causa di una insufficiente produzione di acido cloridrico che può iniziare già nell'infanzia (il 50% degli ultrasessantacinquenni non ne produce più), che attiva la pepsina;
- se è scarsa la secrezione di bile (50% della popolazione), necessaria per l'attività degli enzimi pancreatici e intestinali;
- se è scarsa la produzione di enzimi digestivi (gastrici, pancreatici e intestinali) che scompongono gli alimenti nei loro singoli componenti assimilabili;
- se l'alimentazione è povera (carente di nutrimenti), a causa dei metodi di coltivazione, allevamento, conservazione e lavorazione industriale.

Difficile sfuggire ad almeno una di queste situazioni, il corpo perciò può trovarsi privato di alcuni nutrimenti.

Quando viene a mancare un nutrimento che serve, ad esempio, ad attivare un enzima, questo lavora molto più lentamente di come dovrebbe o non lavora proprio. Se si tratta dell'enzima che attiva l'acido folico, il quale presiede una delle tre vie di eliminazione (trasformazione) della pericolosa omocisteina, quella non trasformata passa in circolo nel sangue.

L'OMOCISTEINA CAUSA ARTERIOSCLEROSI E ATEROSCLEROSI

«L'omocisteina se non viene eliminata, quando passa nel flusso sanguigno, (come si è detto), è pericolosa perché abrasiva. Gratta e raschia le delicate pareti arteriose, facendo indurire le arterie (arteriosclerosi). Inoltre, le aree irruvidite che essa lascia dietro di sé diventano punti di ancoraggio ideali per il colesterolo e i depositi minerali [placche aterosclerotiche].

Col passare del tempo le arterie perdono la loro elasticità, si ostruiscono e l'omocisteina continua a circolare.»²

L'omocisteina non si può eliminare con un farmaco e non si può inibire la sua produzione senza causare un danno maggiore. L'omocisteina va TRASFORMATA e per ottenere questo sono indispensabili dei nutrimenti: alcune vitamine, alcuni sali minerali e aminoacidi. Questa trasformazione è talmente importante che la Natura per realizzarla ha previsto due modi diversi suddivisi in tre vie, come si può vedere nella Fig. 1.

In breve: la **metionina**, un aminoacido essenziale, cede un gruppo metile, (-CH₃) e diventa omocisteina.

L'omocisteina, come metabolita intermedio, è situata in un **crocevia metabolico** che influenza, direttamente e indirettamente, l'intero **metabolismo metilico** e **sulfureo** che avviene nel nostro organismo.

Questa “donazione” di metile alimenta molte strade metaboliche, come si accennerà nel prosieguo per comprendere l'importanza fondamentale di questo crocevia metabolico.

La Fig. 1 mostra due strade chiamate di RI-METILAZIONE, dove l'omocisteina ridiventa **metionina** e una strada, detta di TRANS-SULFURAZIONE, dove l'omocisteina diventa **cisteina**, **taurina**, **glutathione** e **gruppi solfato**.

² Erdmann R., *The Amino revolution*. New York: Simon & Schuster, 1989.

PRIMA STRADA DI RI-METILAZIONE

La PRIMA STRADA DI RI-METILAZIONE avviene per mezzo della **vitamina B₁₂ attivata**, la metil-cobalamina, che dona il metile (-CH₃) all'omocisteina trasformandola in metionina.

Successivamente, la vitamina B₁₂ viene di nuovo **attivata dalla forma attiva dell'acido folico**, il 5-metil-tetraidrofolato che gli dona un metile (-CH₃) e diventa tetraidrofolato (THF).

Il tetraidrofolato viene trasformato nell'intermedio 5,10 metilen-tetraidrofolato grazie alla **serina** e alla **vitamina B₆ attivata**.

Viene poi rimetilato dalla **SAMe** che, per mezzo dell'enzima *metil-tetraidrofolato reduttasi* (MTHFR), trasforma il 5,10 metilen-tetraidrofolato di nuovo in 5-metil-tetraidrofolato, necessarie le **vitamine B₁, B₂, B₃**.

Attenzione: l'enzima *metil-tetraidrofolato reduttasi* (MTHFR) a causa di **due mutazioni genetiche ereditabili** (C677T e A1298C), viene prodotto male e ha poca o nessuna attività. Si tratta di un difetto innato che esclude una delle tre vie di trasformazione dell'omocisteina, la ri-metilazione basata sull'**attivazione dell'acido folico**.

Si può ovviare a questa mutazione genetica assumendo l'acido folico già attivato (5-metil-tetraidrofolato) o addirittura la vitamina B₁₂ attivata (metil-cobalamina).

La frequenza di questa mutazione genetica è del 3,7% in Europa, cioè una persona su 27.

Le persone con la carenza congenita dell'enzima *metiltetraidrofolato reduttasi* (MTHFR) presentano bassi livelli della SAMe nel fluido cerebro-spinale e mostrano demielinizzazione nel cervello e una degenerazione del midollo spinale.

Questo disturbo è causato dall'omocisteina che non viene trasformata in quantità sufficiente in metionina, precursore della solfo-adenosil-metionina, cioè della SAMe.

SECONDA STRADA DI RI-METILAZIONE

È stato dimostrato che la betaina (trimetilglicina) è in grado di ripristinare i livelli di SAME e di prevenire la progressione dei sintomi neurologici in tutte le persone in cui è stata sperimentata.³ Questo perché si sta parlando della SECONDA STRADA DI METILAZIONE dell'omocisteina a metionina (Fig. 1).

Questa seconda via determinante per i mitocondri e dunque per la produzione di energia. Infatti, l'acido folico e i suoi derivati attraversano molto lentamente la membrana dei mitocondri per rimetilare l'omocisteina. Perciò, nei mitocondri la rigenerazione di metionina dall'omocisteina (ri-metilazione) si basa principalmente sul recupero del gruppo metile dalla **betaina** (trimetilglicina), disponibile velocemente. La betaina, per mezzo dell'enzima *betaina-omocisteina metil-transferasi*, necessario lo **zinco**, dona il metile all'omocisteina e si trasforma in dimetilglicina (DMG), da questa viene prodotta la glicina e anche l'aminoacido serina, necessario, con la vitamina B₆ attivata, alla terza strada di trasformazione dell'omocisteina.

Serina e B₆ attivata sono necessarie anche per trasformare il tetraidrofolato in 5-10-metilentetraidrofolato (vedi Fig.1)

TERZA STRADA, LA TRANSULFURAZIONE

La trans-sulfurazione è la TERZA STRADA DI TRASFORMAZIONE DELL'OMOCISTEINA (Fig. 1). L'omocisteina viene trasformata in cistationina per mezzo dell'enzima *cistationina beta-sintasi* e necessita, oltre alla **serina**, anche della **vitamina B₆ attivata**, il piridossale-5-fosfato.

La cistationina, per mezzo dell'enzima *cistationina gamma-liasi* diventa **cisteina**, necessaria la **vitamina B₆ attivata**.

³ Hyland K. et al., *Demyelination and decreased S-adenosylmethionine in 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency*. Neurology. 1988 Mar;38(3):459-462.

La vitamina B₆ (piridossale) viene attivata dalla vitamina B₂.
La betaina si forma dalla colina, una vitamina del gruppo B (o vitamina-simile).

Attenzione: vi è una **seconda mutazione genetica** (21q22.3) che causa proprio la carenza dell'enzima *cistationina beta-sintetasi*; costituisce l'anomalia genetica più comune che impedisce la TRANS-SULFURAZIONE dell'omocisteina. Tuttavia, l'integrazione di **vitamina B₆ attivata** (piridossal-5-fosfato) stimola questo enzima e, con la **serina** (che può essere fornita, come si è detto, dalla betaina), è in grado di correggere questo difetto genetico.⁴⁻⁵

Questa strada trasforma l'omocisteina in preziosi nutrimenti: **cisteina, taurina, gruppi solfato e glutatione.**

Complessivamente, le 3 strade per funzionare richiedono:
vitamine:

- Acido folico (nella forma attiva di *5-metil-tetraidrofolato*)
- B₁ (tiamina)
- B₂ (riboflavina)
- B₃ (niacina)
- B₆ (nella forma attivata di *piridossal-5-fosfato*)
- B₁₂ (nella forma attivata di *metilcobalamina*)
- C (*acido L-ascorbico*)

aminoacidi:

- Betaina (trimetilglicina)
- Serina

⁴ Wilcken D.E., Dudman N.P., Tyrrell P.A., *Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency - the effects of betaine treatment in pyridoxine-responsive patients.* Metabolism. 1985 Dec;34(12):1115-1121.

⁵ Dudman N.P. et al., *Disordered methionine/homocysteine metabolism in premature vascular disease. Its occurrence, cofactor therapy, and enzymology.* Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1993 Sep;13(9):1253-1260.

- SAMe (Solfo-adenosil-metionina: forma attivata della metionina)

Sali minerali:

- Magnesio
- Zinco

Tutti questi nutrimenti sono evidenziati in verde nella Fig. 1.

Finora abbiamo evidenziato quei nutrimenti che trasformano l'omocisteina in aminoacidi utili (metionina, cisteina, taurina, glutatione) dando la spiegazione e, contemporaneamente, i rimedi a questa sfavorevole condizione comune a più di un terzo della popolazione.

Prendendo il ciclo dell'omocisteina come esempio, è lecito pensare che altre carenze nutrizionali siano all'origine di altri disturbi, causati da carenze che rallentano o interrompono determinate strade metaboliche.

DANNI CAUSATI DIRETTAMENTE DALL'OMOCISTEINA

Bisogna ora dare uno sguardo veloce ai danni causati dall'omocisteina, ricordando che piuttosto che continuare a pensare all'aterosclerosi come al risultato del colesterolo, dobbiamo invece constatare che è il risultato di talune carenze nutrizionali.

Molti dei disturbi che si presentano passati i 50 anni sono riconducibili all'azione dell'omocisteina, il difetto innato più comune del metabolismo degli aminoacidi. Le cause dell'innalzamento dell'omocisteina nel sangue, come si è visto, possono essere sia genetiche, che nutrizionali. La sua circolazione continua provoca anche un invecchiamento precoce che colpisce prima dell'età normale dell'invecchiamento. Più precisamente, si tratta di una lenta e progressiva sclerosi di organi e apparati, con un conseguente indurimento e disidratazione dei tessuti.

Tutto parte dalla sclerosi dei vasi sanguigni causata dall'omocisteina, i quali all'inizio diventano meno elastici e col tempo, alle loro pareti, aderiscono anche placche di colesterolo. Perciò, lo spazio per il passaggio del sangue diminuisce, le cellule diventano affamate, arriva anche meno ossigeno e non riescono a lavorare come prima. Allora la pressione del sangue aumenta per compensare, *in primis*, il rifornimento dell'ossigeno a tutte le cellule. Il cuore deve lavorare di più e più duramente, si stressa, si ingrossa e consuma gli antiossidanti disponibili, l'efficienza diminuisce e può arrivare un attacco di cuore o un altro disturbo per mancanza di antiossidanti.

LA DISFUNZIONE ENDOTELIALE

«Sia le cellule miocardiche che quelle vascolari, a differenza della maggior parte degli altri tessuti, sono intrinsecamente carenti dell'enzima *cistationina beta-sintasi*⁶. Pertanto, le cellule cardiovascolari non sono in grado di stabilizzare l'omocisteina in eccesso attraverso la via di trans-sulfurazione e sono limitate alla via di ri-metilazione. Questa ipotesi spiega quindi l'elevata suscettibilità del sistema cardiovascolare alla tossicità dell'omocisteina⁷.

La disfunzione endoteliale può essere descritta come uno squilibrio tra vasodilatazione e vasocostrizione prodotto dall'endotelio ed è stata considerata come lo stato patologico sistemico centrale nel processo di aterosclerosi e malattia cardiovascolare. L'endotelio è composto da un singolo strato di cellule endoteliali, che riveste la superficie interna del lume vascolare, tra il sangue e le cellule muscolari lisce vascolari di tutti

⁶ Chen P., et al. *Homocysteine metabolism in cardiovascular cells and tissues: implications for hyperhomocysteinemia and cardiovascular disease*. Adv Enzyme Regul 1999;39:93-109.

⁷ Ganguly P, Alam SF: *Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease*. Nutr J 2015;14:6.

i tipi di vasi sanguigni e dell'intero sistema circolatorio. Ha molte funzioni vitali, inclusa la regolazione del tono vascolare e dell'equilibrio infiammatorio. Pertanto, la perdita della capacità vasodilatatoria mediata dall'endotelio, caratterizzata dallo spostamento dell'equilibrio vascolare verso uno stato anormalmente costrittivo, infiammatorio e protrombotico, è considerata una delle prime manifestazioni di danno cardiovascolare e precede la formazione di placche aterosclerotiche.

L'omocisteina contiene un gruppo sulfidrilico (-SH) altamente reattivo. Il gruppo solfidrilico si auto-ossida facilmente per formare un legame disolfuro con altri tioli liberi, insieme alla generazione di radicali superossido come sottoprodotto⁸. Uno studio precedente ha riportato che oltre il 98% dell'omocisteina plasmatica esisteva allo stato ossidato, sotto forma di dimero disolfuro di omocisteina o disolfuri misti con proteine⁹.

L'omocisteina facilita anche la produzione di un forte ossidante, il perossido di idrogeno, ovvero l'acqua ossigenata, che apporta un danno al colesterolo "cattivo" o LDL (perossidazione lipidica) che apre la strada all'aterosclerosi e danni alle membrane cellulari.

Vale anche la pena notare che l'omocisteina può ridurre l'attività dell'enzima *glutathione perossidasi*, un generatore chiave del pool antiossidante intracellulare, suggerendo che l'omocisteina contribuisce allo stress ossidativo non solo attraverso l'aumento

⁸ McDowell IF, Lang D: *Homocysteine and endothelial dysfunction: a link with cardiovascular disease*. J Nutr 2000;130(2S suppl):369S-372S.

⁹ Jacobsen DW: *Hyperhomocysteinemia and oxidative stress: time for a reality check?* Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:1182-1184.

della generazione di ROS, ma comporta anche la soppressione della capacità antiossidante delle cellule endoteliali¹⁰.»¹¹

«Nelle colture cellulari, l'omocisteina induce la morte cellulare programmata nelle cellule endoteliali vascolari umane interferendo nella sintesi proteica¹².

A causa della sua somiglianza con la metionina, l'omocisteina può entrare nell'apparato biosintetico delle proteine. Tuttavia, non può completare il percorso biosintetico delle proteine, dando origine a proteine e addotti anomali tossici per le cellule¹³. Queste proteine anomale possono anche avviare una risposta immunitaria poiché sono ormai estranee ai normali tessuti corporei.»¹⁴

«Inoltre, l'organismo umano le riconosce come estranee e genera una risposta immunitaria, il che suggerisce come l'omocisteina possa causare reazioni immunitarie nell'aterosclerosi. Quando un organismo umano è cronicamente sopraffatto dall'eccesso di omocisteina, i meccanismi protettivi non riescono a far fronte in modo efficiente alla sintesi involontaria di metaboliti dannosi dell'omocisteina, che quindi causano danni all'endotelio vascolare e si sviluppa la malattia.

La proteina omocisteinilata è un nuovo esempio di modifica proteica che può spiegare il coinvolgimento dell'omocisteina nella patologia delle malattie umane.

¹⁰ Frey D, Braun O, Briand C, Vasak M, Grutter MG: *Structure of the mammalian NOS regulator dimethylarginine dimethylaminohydrolase: a basis for the design of specific inhibitors*. Structure 2006;14:901-911.

¹¹ Wai Keung Christopher Lai, Ming Yin Kan. *Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction*. Ann Nutr Metab. 2015;67(1):1-12.

¹² Zhang C, Cai Y, Adachi MT, et al. *Homocysteine induces programmed cell death in human vascular endothelial cells through activation of the unfolded protein response*. J Biol Chem. 2001;276(38):35867–35874.

¹³ Jakubowski H. *Molecular basis of homocysteine toxicity in humans*. Cell Mol Life Sci. 2004;61(4):470–487.

¹⁴ Joseph Pizzorno. *Homocysteine: Friend or Foe?* Integr Med (Encinitas). 2014 Aug; 13(4): 8–14.

In che modo il danno proteico può portare a lesioni cellulari, un segno distintivo dell'aterosclerosi? Uno scenario plausibile è che le proteine omocisteinilate sulla superficie dei vasi vascolari saranno riconosciute dai macrofagi direttamente o indirettamente. I macrofagi tenteranno di fagocitare le proteine danneggiate sulla superficie delle cellule endoteliali, il che porterebbe alla distruzione delle cellule endoteliali e al danneggiamento della parete vascolare. In alternativa, le cellule endoteliali omocisteinilate attireranno anticorpi anti-omocisteina-proteina e formeranno complessi antigene-anticorpo sulla superficie dei vasi vascolari. Le cellule endoteliali rivestite di anticorpi saranno riconosciute e quindi legate dai macrofagi attraverso i loro recettori. Dopo il legame, le cellule endoteliali saranno ingerite e distrutte, il che causerebbe lesioni alla superficie vascolare. Se l'agente che avvia la lesione, ad esempio la proteina-omocisteina, è presente in modo continuo, i tentativi di riparare la parete vascolare danneggiata porteranno alla fine a una placca aterosclerotica.»¹⁵

«Oltre a compromettere la sintesi proteica, l'omocisteina è anche direttamente tossica per il reticolo endoplasmatico, attiva i recettori del glutammato¹⁶ e danneggia il DNA.

L'aumento dell'omocisteina è chiaramente un indicatore di metabolismo disfunzionale¹⁷. I numerosi fattori nutrizionali e genetici che aumentano i livelli di omocisteina sono anche associati a condizioni patologiche comuni, come cancro, malattie

¹⁵ Jakubowski H., *Molecular basis of homocysteine toxicity in humans*. Cell Mol Life Sci. 2004 Feb;61(4):470-87.

¹⁶ Nel cervello, le cellule nervose comunicano tra loro usando piccole molecole di neurotrasmettitori. Questi sono di molte forme e dimensioni come l'acetilcolina, la serotonina e le endorfine e così consentono al sistema nervoso di variare il modo in cui i neuroni si parlano.

Il glutammato, un semplice amminoacido, è il più comune neurotrasmettitore usato per trasportare messaggi eccitatori. Viene rilasciato dai neuroni nelle sinapsi dove ha il compito di eccitare il neurone successivo legandosi a specifici recettori per il glutammato,

¹⁷ Schalinke KL, Smazal AL. *Homocysteine imbalance: a pathological metabolic marker*. Adv Nutr. 2012;3(6):755-762.

autoimmuni, disfunzione endoteliale e malattie neuro-degenerative.»¹⁸

Negli ultimi anni i livelli alti di omocisteina sono stati associati a molti disturbi.

DISTURBI ASSOCIATI CON LIVELLI ALTI DI OMOCISTEINA¹⁹:

- aborto spontaneo
- arteriopatia coronarica
- arteriosclerosi
- artrite reumatoide
- aterosclerosi
- cancro
- cardiopatie
- coaguli di sangue
- coronaropatia
- danno endoteliale
- declino cognitivo delle persone anziane
- demenza
- depressione
- diabete non insulino-dipendente
- difetti del tubo neurale
- difetti di nascita
- dislipidemia
- disturbi cardio-vascolari
- disturbi neuro-psichiatrici
- emorragia accidentale
- fattore di rischio indipendente per le malattie
- ictus
- infarto miocardico
- insufficienza renale
- ipertensione
- morbo di Alzheimer
- morbo di Parkinson
- neuropatia periferica
- obesità
- occlusione vascolare periferica o cerebrale o vascolare retinica
- osteoporosi
- preeclampsia
- retinopatia diabetica
- schizofrenia
- sclerosi multipla
- teratogenicità
- uricemia (acidi urici)
- vasculopatia periferica

¹⁸ Joseph Pizzorno. *Homocysteine: Friend or Foe?* Integr Med (Encinitas). 2014 Aug; 13(4): 8–14.

¹⁹ Pizzorno J.E. Jr., Murray M. T., *Trattato di medicina naturale*. Novara: Red Edizioni, 2001.

Livelli alti di omocisteina accompagnano il **diabete**²⁰ e la **retinopatia proliferativa**.²¹⁻²²

Livelli elevati di omocisteina si osservano anche nell'**artrite reumatoide**²³⁻²⁴, nell'**insufficienza renale**²⁵ e **uricemia** (acidi urici). L'adenosina in eccesso, che avrebbe dovuto reagire con la metionina per attivarla a solfo-adenosilmetionina (SAdMet), viene degradata ad acido urico.

Livelli particolarmente elevati di omocisteina si osservano con elevato consumo di **caffè** e di caffè unito al **fumo**.

Anche l'ingestione abituale di **alcol** è collegata a livelli elevati di omocisteina.

IL LIVELLO DI OMOCISTEINA

Se non si **controlla il livello di omocisteina nel sangue** si può instaurare uno squilibrio biochimico, lento ma inesorabilmente progressivo che può causare centinaia di disturbi e malattie anche croniche e mortali.

Nel **Manuale di interpretazione degli esami di laboratorio**²⁶ si legge:

²⁰ Robillon J.F. et al., *Type 1 diabetes mellitus and homocyst(e)ine*. Diabete Metab. 1994 Sep-Oct;20(5):494-496.

²¹ Hultberg B. et al., *Increased levels of plasma homocysteine are associated with nephropathy, but not severe retinopathy in type 1 diabetes mellitus*. Scand J Clin Lab Invest. 1991 May;51(3):277-82.

²² Agardh C.D. et al., *Lack of association between plasma homocysteine levels and microangiopathy in type 1 diabetes mellitus*. Scand J Clin Lab Invest. 1994 Dec;54(8):637-41.

²³ Roubenoff R. et al., *Abnormal homocysteine metabolism in rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheumatol. 1997 Apr;40(4):718-722.

²⁴ Krogh Jensen M., Ekelund S., Svendsen L., *Folate and homocysteine status and haemolysis in patients treated with sulphasalazine for arthritis*. Scand j Clin Lab Invest. 1996 Aug;56(5):421-9.

²⁵ Dennis V.W., Robinson K., *Homocysteinemia and vascular disease in end-stage renal disease*. Kidney Int Suppl. 1996 Dec;57:S11-7.

²⁶ *Interpretazione degli esami di laboratorio*. OGM, Roche, 2003.

«Nota: l'**omocisteina** è un aminoacido solforato che **si forma in seguito a perdita di un gruppo metilico da parte della metionina**. È considerato **uno dei più importanti fattori di rischio cardiovascolare**, infatti, livelli elevati aumentano il rischio di **infarto cardiaco**, di **aterosclerosi** e di **trombosi venosa**.

Indicazioni: valutazione del **rischio cardiovascolare**

Campione: sangue e urine.

Valori di riferimento: sangue < 12 mmol/l; urine < 32 mg/24h.

Interpretazione dei risultati, in caso di aumento:
deficit enzimatico congenito; carenza di **acido folico** e di **vitamina B₆ e B₁₂**».

In un documento pubblicato dall'Istituto Superiore di Sanità²⁷ si leggono i seguenti valori:

tra 15 - 30 mmol/l – iperomocisteinemia moderata
tra 30 - 100 mmol/l – iperomocisteinemia intermedia
> 100 μmol/l – iperomocisteinemia severa.

La stima migliore è che l'intervallo ideale sia compreso tra 5,0 e 7,0 mmol/L²⁸.

Tuttavia, uno studio²⁹ del 1999 ha dimostrato che l'omocisteina, anche a concentrazioni bassissime (comprese tra 0,05 e 1,0

²⁷ <https://www.iss.it/documents/20126/955767/392153.1108630839.pdf/c5280d5b-5e2e-0f96-b7b7-ae1ac81a313e?t=1575579568579>

²⁸ Russo G.T., Cucinotta D. *Iperomocisteinemia e rischio cardiovascolare nel diabete mellito*. Ann Ist Super Sanità 2003;39(2):153-163

²⁹ Li W., et al. *Extracellular magnesium regulates effects of vitamin B6, B12 and folate on homocysteinemia-induced depletion of intracellular free magnesium ions in canine cerebral vascular smooth muscle cells: possible relationship to [Ca²⁺], atherogenesis and stroke*. Neur. Lett. 1999 Oct;274(2):83-86

mmol/l) ha causato la perdita dose-dipendente di magnesio nelle cellule muscolari lisce vascolari cerebrali in coltura. Questi risultati sono compatibili con l'ipotesi che un aumento della concentrazione sierica di omocisteina causi un metabolismo anormale di magnesio nelle cellule muscolari lisce vascolari cerebrali, innescando così l'aterogenesi indotta da omocisteina, vasospasmo cerebrale e ictus. I risultati suggeriscono la necessità delle tre vitamine del gruppo B (acido folico, B₆ e B₁₂, nella forma già attivata), insieme a normali livelli fisiologici di magnesio, al fine di prevenire la deplezione di magnesio e le malattie vascolari cerebrali occlusive indotte dall'omocisteinemia.

Il test dell'omocisteina dovrebbe essere un'analisi ordinaria da ricercare in ogni caso, come si fa con il colesterolo; invece, non viene mai prescritta dal medico di base. Eppure, più del 30% delle morti sono legate a problemi cardio-circolatori probabilmente causati dall'omocisteina.

DANNI CAUSATI INDIRETTAMENTE DALL'OMOCISTEINA

Per rendersi conto degli squilibri che possono originarsi dalla diminuita trasformazione dell'omocisteina, si potrebbero studiare le funzioni di **metionina, cisteina, glutatione, gruppi solfato** e delle **sostanze che ne derivano**.

Inoltre, la **metionina** può essere trasformata nella sua forma attiva, la **SAMe** (Solfo-Adenosil-Metionina), chiamata "donatore universale di metile". La SAMe fornisce il gruppo metile (-CH₃) anche alla cianocobalamina, che viene trasformata in metilcobalamina (mentre il gruppo cianidrico viene eliminato dal **glutatione**).

Per la sintesi della **SAMe** sono necessari **colina, betaina, vitamina B₁₂ e acido folico**.

Questi nutrimenti servono anche per neutralizzare l'omocisteina e per altre strade metaboliche:

- metilazione del **DNA**
- mantiene la **guaina mielinica**
- detossifica le **tossine** (Fase II)
- disattiva gli **estrogeni**
- previene la **colestasi**
- aumenta la **fluidità delle membrane**

inoltre, la SAME è necessaria alla biosintesi di:

- adrenalina
- carnitina
- cartilagini
- coenzima A
- coenzima Q10
- condroitin solfato
- creatina
- fattori vasoattivi endoteliali
- fosfatidilcolina
- fosfatidilserina
- glicina
- glucosamina solfato
- glutatione
- lipidi
- melatonina
- metilcobalamina (B₁₂ attivata)
- metilnicotinamide
- N-metilriptamina
- noradrenalina
- ormoni
- pantetina
- poliamine
- proteine
- serotonina
- taurina

La **metionina** se somministrata in gravidanza, riduce l'incidenza dei difetti al tubo neurale nel modello animale.³⁰ Questo indica che un disturbo del processo di ri-metilazione, con conseguente diminuzione di SAME (solfo-adenosil-metionina), costituisce anche uno dei fattori di **rischio in gravidanza di difetti genetici**.

³⁰ Potier de Courcy G., Bujoli J., *Effects of diets with or without folic acid, with or without methionine, on fetus development, folate stores and folic acid-dependent enzyme activities in the rat.* Biol Neonate. 1981;39(3-4):132-140.

Le reazioni di **metilazione tramite SAME**, tra le quali la metilazione del DNA (per ripararlo), e della **mielina** (per mantenerla), sono di vitale importanza per il sistema nervoso centrale.

Le persone con bassi livelli della SAME nel fluido cerebro-spinale mostrano **demielinizzazione nel cervello** e una **degenerazione del midollo spinale**, perché la metilazione della proteina mielina è essenziale per il **mantenimento della guaina mielinica**. L'aspetto più grave della carenza comprende la **demielinizzazione delle colonne posteriori e laterali del midollo spinale**.

La riduzione della metilazione è uno dei fattori che contribuisce alla causa della depressione e della demenza

Il colmo è che l'**omocisteina** inibisce le reazioni di metilazione nelle cellule!³¹

CHE COS'È LA METILAZIONE

Consiste nel trasferimento di un "gruppo metile" (-CH₃) da una molecola a un'altra ed è fondamentale per:

- formazione e la riparazione del **DNA**
- regolazione e la **crescita cellulare**
- espressione dei **geni**
- formazione della **guaina mielinica**,
- sintesi dei neurotrasmettitori (**serotonina, melatonina, adrenalina, noradrenalina**)
- produzione di **proteine, lipidi e ormoni, azione antinvecchiamento**

³¹ Duerre J.A., Briske-Anderson M., *Effect of adenosine metabolites on methyltransferase reactions in isolated rat livers*. Biochim Biophys Acta Gen Subj 1981 Dic;678(2):275-282.

L'organismo, inoltre, impiega reazioni di metilazione per favorire la **detossificazione, congiungendo gruppi metilici alle tossine** (Fase II del fegato). Gran parte dei gruppi metilici usati per la detossificazione proviene dalla **SAMe** (solfo-adenosilmetionina). La SAMe (forma attiva dell'aminoacido metionina) è sintetizzata dall'aminoacido metionina e sono necessari: COLINA, VITAMINA B₁₂ ATTIVATA (metilcobalamina) e ACIDO FOLICO ATTIVATO (metil-tetraidrofolato).

La COLINA viene trasformata in BETAINA (trimetilglicina) per mezzo di due enzimi (*colina-deidrogenasi* e *betaina aldeide-deidrogenasi*). In tal modo, attraverso una coppia di transmetilazioni, **il gruppo metilico della COLINA diventa il gruppo metilico della SAMe.**

La SAMe, **con la metilazione, disattiva gli estrogeni in eccesso, aumenta la fluidità delle membrane cellulari e ripristina i fattori che favoriscono il flusso della bile.**

La SAMe, tramite la metilazione, è necessaria anche per la produzione di: **carnitina, cartilagini, condroitin solfato, glucosamina solfato, coenzima A, coenzima Q10, creatina, fattori vasoattivi endoteliali, fosfatidilcolina, fosfatidilserina, glicina, glutazione, metilcobalamina, metilnicotinamide, N-metiltriptamina, pantetina, poliamine, taurina** (oltre ai citati neurotrasmettitori)!

La metilazione del DNA dipende dalla SAMe e consiste nella formazione di **un legame tra un gruppo metile (-CH₃) e una base del DNA.** La metilazione del DNA dipende da proteine chiamate *DNA-metiltransferasi*. È una reazione importantissima perché **ripara il DNA e garantisce il controllo dell'espressione genica.**

La metilazione del DNA corregge gli errori di replicazione e di ricombinazione genica.

Una metilazione anormale del DNA è associata a un gran numero di **neoplasie** umane. Uno dei principali **campanelli di**

allarme di un alterato processo di metilazione è dato dall'innalzamento nel sangue del livello di omocisteina (siccome la sua produzione dipende proprio dalla trasformazione dell'omocisteina in metionina).

La BETAINA si è dimostrata in grado di proteggere il parenchima epatico dall'uso di sostanze tossiche come l'**alcol**. L'effetto epatoprotettore è mediato dalla SAME, a livello delle cellule del Kupffer (sistema reticolo-endoteliale o "filtro epatico" di enterotossine, batteri e sostanze tossiche).

La COLINA è fondamentale **per la struttura e le funzioni di tutte le cellule viventi**.

La COLINA fa parte di quel gruppo di sostanze, dette **lipotrope**, che **prevengono ed eliminano il deposito di grassi nel fegato** (steatosi epatica o "fegato grasso").

La carenza di COLINA viene misurata dal livello di *alanina aminotransferasi* (ALT, prima denominazione SGPT).

Oltre alla BETAINA, la COLINA è precursore dell'**acetilcolina**, della **fosfatidilcolina** e della **sfingomieline**, pertanto, è **essenziale per le membrane cellulari e per una normale attività cerebrale e cardiovascolare**.

Bisogna tener conto anche del fatto che la SAME **donando un metile diventa omocisteina!** È necessario, perciò, data la sua pericolosità, che siano presenti i nutrimenti necessari a trasformarla, con un metile, in **metionina**. La SAME viene trasformata prima in solfo-adenosil-omocisteina e poi in omocisteina e ricomincia il ciclo!

La SAME è indispensabile perché solo lei può arrivare al DNA per ripararlo, ma ogni volta che cede il metile e diventa omocisteina!

COLINA e BETAINA, invece, **donano metili senza produrre omocisteina!**

Anzi, alla fine delle trasformazioni della BETAINA si produce l'aminoacido **serina**, necessario a trasformare l'omocisteina in **cisteina!**

EPIGENETICA

«La moderna scienza epigenetica ha finalmente fatto luce sull'influenza dell'alimentazione sulla nostra salute e addirittura sull'espressione genica... Le informazioni chimiche contenute nel cibo [sostanze nutritive] si sono rivelate determinanti nel tipo di lettura dei nostri geni. Un'altra conferma del tramonto del "determinismo genetico", in base al quale la maggior parte delle persone riteneva di avere un "destino biologico" già segnato al momento della nascita...

Una sperimentazione del 1994³² è stata eseguita sui topi femmina in gravidanza che presentavano il gene *agouti*. Tale gene causa obesità, predisposizione alle malattie cardiovascolari, al diabete e al cancro. I topi portatori sono immediatamente riconoscibili poiché, oltre a essere in sovrappeso, hanno il manto di colore giallo. Al gruppo di cavie sono stati dati Integratori Alimentari ricchi di **Vitamina B₁₂** (5-deossadenosilcobalamina, metilcobalamina) e di altre sostanze donatrici di gruppi metilici come **Acido folico** (metilfolato), **Betaina** (trimetilglicina) e **Colina**. Al momento del parto vennero alla luce topolini sani, magri e dal pelo marrone, nonostante avessero ereditato il gene *agouti* dalla madre!

Le sostanze donatrici del gruppo metilico [-CH₃] sono collegate, al pari di molte altre, alle modificazioni epigenetiche e, quando si legano al DNA di un gene, producono alterazioni nelle caratteristiche delle proteine regolatrici dei cromosomi.»³³

Tutte queste attività sono rallentate o impedita se l'omocisteina non viene ri-metilata a metionina!

Fin qui è sufficiente per chiedersi e per risponderci alla domanda: come mai l'esame dell'omocisteina viene ignorato dalla maggior parte dei medici e dal Ministero della Salute?

³² Michaud E.J., et al. *Differential expression of a new dominant agouti allele (Aiapy) is correlated with methylation state and is influenced by parental lineage*. Genes Dev. 1994 Jun 15;8(12):1463-72.

³³ Marco Pizzuti, *Scoperte mediche non autorizzate*, Edizioni il punto d'incontro].

SECONDA PARTE³⁴

IL COLESTEROLO È UN NUTRIMENTO PREZIOSO

«In effetti, la produzione di colesterolo è così importante che il fegato e l'intestino producono circa l'80% del colesterolo necessario per rimanere in salute. Solo il 20% circa proviene dagli alimenti.

Se mangi solo da 200 a 300 milligrammi (mg) di colesterolo al giorno (un tuorlo d'uovo ne contiene circa 200 mg), il tuo fegato produrrà ulteriori 800 milligrammi al giorno da materie prime come grassi, zuccheri e proteine.

Poiché il colesterolo è un grasso, non può viaggiare da solo nel flusso sanguigno, finirebbe come palline inutili. Per aggirare questo problema, il corpo impacchetta il colesterolo e altri lipidi in minuscole particelle ricoperte di proteine che si mescolano facilmente con il sangue. Queste minuscole particelle, chiamate lipoproteine (lipidi più proteine), spostano il colesterolo e altri grassi in tutto il corpo.

Il colesterolo e altri lipidi circolano nel flusso sanguigno in diverse forme. Di questi, quello che attira maggiormente l'attenzione è la lipoproteina a bassa densità, meglio conosciuta come LDL, o colesterolo "cattivo". Ma **le lipoproteine sono disponibili in diverse forme e dimensioni e ogni tipo ha i propri compiti. Inoltre, si trasformano da una forma all'altra.**»³⁵

³⁴ Tratta da: Tomohito Hamazaki, Harumi Okuyama, Yoichi Ogushi, Rokuro Hama. *Towards a Paradigm Shift in Cholesterol Treatment. A Re-examination of the Cholesterol Issue in Japan.* Ann Nutr Metab. 2015;66 Suppl 4:1-116.

³⁵ <https://www.health.harvard.edu/heart-health/how-its-made-cholesterol-production-in-your-body>

Si scopre che il colesterolo è un nutriente così importante che il corpo ne regola strettamente l'assorbimento, la produzione e l'escrezione per mantenere livelli abbastanza costanti.

Se osserviamo uno studio che ha controllato l'assunzione di colesterolo, vediamo che la differenza media nel contenuto di colesterolo nel sangue delle persone che seguono una dieta che contiene 150 mg/giorno di colesterolo e delle persone che seguono una dieta che contiene 350 mg/giorno di colesterolo è uguale a circa 9 mg/dl, che corrisponderebbe a circa il 5% di differenza nel colesterolo nel sangue³⁶. Quindi, anche ai livelli di assunzione più alti e più bassi, il contenuto nel sangue è appena alterato.

Altre revisioni che esaminano l'effetto del colesterolo alimentare sul colesterolo sierico sembrano convergere sui risultati di un aumento del colesterolo sierico di 4-5 mg/dl per ogni aumento di 100 mg/giorno di assunzione³⁷. Se si considera che questa variazione di 4 mg/dl è su un valore totale che di solito è intorno a 180 mg/dl, sembra abbastanza banale. Inoltre, vediamo da altri studi che anche con questo cambiamento nel colesterolo totale, la maggior parte di questo cambiamento è dovuto ad un aumento del colesterolo HDL, che è considerato non aterogenico³⁸.

³⁶ Keys A., Anderson J., Grande F. *Serum cholesterol responses to changes in the diet: the effect of cholesterol in the diet*. Metabolism. 1965 Jul;14(7):759-65.

³⁷ Hegsted D.M. *Serum-cholesterol response to dietary cholesterol: a re-evaluation*. Am J Clin Nutr. 1986 Aug;44(2):299-305..

³⁸ Barona J., Fernandez M. *Dietary cholesterol affects plasma lipid levels, the intravascular processing of lipoproteins and reverse cholesterol transport without increasing the risk for heart disease*. Nutrients. 2012 Aug; 4(8): 1015–1025.

«Studi condotti su bambini³⁹, giovani donne e uomini⁴⁰⁻⁴¹, e individui anziani⁴² a cui è stato assegnato un consumo aggiuntivo di 550 mg di colesterolo al giorno nel caso dei bambini e di 640 mg aggiuntivi di colesterolo nel caso degli adulti per 4 settimane hanno dimostrato che gli iper-responder aumentano sia l'LDL che l'HDL, pertanto il rapporto LDL/HDL viene mantenuto. Per gli individui che non sono iper-responder, anche il rapporto LDL/HDL viene mantenuto poiché non si osservano aumenti significativi del colesterolo plasmatico. Tuttavia, durante gli interventi di perdita di peso⁴³⁻⁴⁴, solo il colesterolo HDL aumenta sostanzialmente mentre i livelli LDL vengono mantenuti o si verificano aumenti non significativi. Quando gli individui consumano tra 180 e 230 mg aggiuntivi di colesterolo alimentare (un uovo al giorno), aumenta solo l'HDL⁴⁵.

Contrariamente alla convinzione che uova e colesterolo alimentare non dovrebbero essere forniti ai pazienti a rischio di

³⁹ Ballesteros M.N., Cabrera R.M., Saucedo Mdel S., Fernandez M.L. *Dietary cholesterol does not increase biomarkers for chronic disease in a pediatric population from northern Mexico.* Am. J. Clin. Nutr. 2004;80:855–861.

⁴⁰ Herron K.L., et al. *Pre-menopausal women, classified as hypo- or hyperresponders, do not alter their LDL/HDL ratio following a high dietary cholesterol challenge.* J. Am. Coll. Nutr. 2002;21:250–258.

⁴¹ Herron K.L., et al. *Men classified as hypo- or hyperresponders to dietary cholesterol feeding exhibit differences in lipoprotein metabolism.* J. Nutr. 2003;133:1036–1042.

⁴² Greene C.M., et al. *Maintenance of the LDL cholesterol: HDL cholesterol ratio in an elderly population given a dietary cholesterol challenge.* J. Nutr. 2005;135:2793–2798.

⁴³ Mutungi G., et al. *Dietary cholesterol from eggs increases plasma HDL cholesterol in overweight men consuming a carbohydrate-restricted diet.* J. Nutr. 2008;138:272–276.

⁴⁴ Harman N.L., Leeds A.R., Griffin B.A. *Increased dietary cholesterol does not increase plasma low density lipoprotein when accompanied by an energy-restricted diet and weight loss.* Eur. J. Nutr. 2008;47:287–293.

⁴⁵ Mayurasakorn K., Srisura W., Sitphahul P., Hongto P.O. *High-density lipoprotein cholesterol changes after continuous egg consumption in healthy adults.* J. Med. Assoc. Thai. 2008;91:400–407.

malattia cardiovascolare⁴⁶, gli effetti dell'assunzione di colesterolo, in soggetti classificati con sindrome metabolica, non hanno mostrato alcun effetto dannoso sui profili lipoproteici⁴⁷. La sindrome metabolica è caratterizzata da obesità centrale, pressione sanguigna elevata, glicemia a digiuno elevata e dislipidemia (trigliceridi elevati e HDL bassi). Studi condotti su individui affetti da sindrome metabolica hanno dimostrato che il consumo di ulteriori 550 mg di colesterolo alimentare (tramite uova) per 12 settimane determina un aumento molto significativo dell'HDL ($p < 0,0001$) senza cambiamenti dell'LDL⁴⁸. Si tratta di un risultato molto significativo considerando che un basso livello di HDL è una delle caratteristiche della sindrome metabolica che predispone al rischio di malattie cardiache.

L'*HMG-CoA reduttasi*, l'enzima regolatore della sintesi del colesterolo, è stato preso di mira dalle aziende farmaceutiche, principalmente per il suo ruolo chiave nel mantenimento delle concentrazioni plasmatiche di colesterolo LDL⁴⁹. Non sorprende quindi che uno dei meccanismi compensatori per mantenere le LDL plasmatiche sia mirato a questo enzima. Il corpo ha la capacità di ridurre la sintesi come risposta alle sfide del colesterolo alimentare⁵⁰. Negli studi sugli animali sono state osservate riduzioni della *HMG-CoA reduttasi* epatica come

⁴⁶ Spence J.D., Jenkins D.J., Davignon J. *Dietary cholesterol and egg yolks: Not for patients at risk of vascular disease*. Can. J. Cardiol. 2010;26:e336–e339.

⁴⁷ Blesso C.N., et al. *A moderate carbohydrate-restricted diet results in weight loss and improves clinical parameters of metabolic syndrome in adult men and women. Addition of egg yolk further improves inflammation*. FASEB J. 2012;26 (Suppl.), 819.30.

⁴⁸ *Ibidem*.

⁴⁹ Vega G.L., Grundy S.M. *Effect of statins on metabolism of apo-B-containing lipoproteins in hypertriglyceridemic men*. Am. J. Cardiol. 1998;81:36–42.

⁵⁰ Mistry P., Miller N.E., Laker M., Hazzard W.R., Lewis B. *Individual variation in the effects of dietary cholesterol on plasma lipoproteins and cellular cholesterol homeostasis in man. Studies of low density lipoprotein receptor activity and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase activity in blood mononuclear cells*. J. Clin. Invest. 1981;67:493–502.

risposta all'eccesso di colesterolo alimentare⁵¹⁻⁵². A seguito di un test di colesterolo nella dieta, sono state riportate diminuzioni nell'espressione della HMG-CoA reduttasi, come meccanismo compensatorio per mantenere le concentrazioni plasmatiche di colesterolo LDL⁵³.

Nel contesto della restrizione dei carboidrati e della perdita di peso, è stato dimostrato che il colesterolo alimentare modifica l'espressione dei geni che regolano l'omeostasi del colesterolo. Sia l'espressione della *HMG-CoA reduttasi* che il recettore LDL erano sottoregolati per mantenere l'omeostasi del colesterolo epatico⁵⁴.

Il colesterolo alimentare promuove la formazione di LDL e HDL di dimensioni maggiori. È stato inoltre dimostrato che aumenta le attività di *lecitina-colesterolo aciltransferasi* (LCAT) e della proteina di trasferimento lipidico (CETP) e promuove l'efflusso di colesterolo dai macrofagi, indicando un potenziamento del trasporto inverso del colesterolo (RCT). **Tutte queste informazioni prese insieme sottolineano la mancanza di correlazione tra colesterolo alimentare e malattie cardiache, come è stato sottolineato in numerosi studi epidemiologici.**»⁵⁵

⁵¹ Torres-Gonzalez M., et al. *Carbohydrate restriction alters hepatic cholesterol metabolism in guinea pigs fed a hypercholesterolemic diet*. J. Nutr. 2007;137:2219–2223.

⁵² Chambers C.M., Ness G.C. *Dietary cholesterol regulates hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase gene expression in rats primarily at the level of translation*. Arch. Biol. Biophys. 1998;354:317–322.

⁵³ Mutungi G., et al. *Carbohydrate restriction and dietary cholesterol modulate the expression of HMG-CoA reductase and the LDL receptor in mononuclear cells from adult men*. Lipids Health Dis. 2007;6:34.

⁵⁴ Berge K.E., et al. *Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters*. Science. 2000;290:1771–1775.

⁵⁵ Barona J., Fernandez M. *Dietary cholesterol affects plasma lipid levels, the intravascular processing of lipoproteins and reverse cholesterol transport without increasing the risk for heart disease*. Nutrients. 2012 Aug; 4(8): 1015–1025.

VERSO UN CAMBIAMENTO DI PARADIGMA NEL TRATTAMENTO DEL COLESTEROLO. UN RIESAME DELLA QUESTIONE DEL COLESTEROLO IN GIAPPONE⁵⁶

«Livelli elevati di colesterolo sono riconosciuti come una delle principali cause di aterosclerosi. Tuttavia, per più di mezzo secolo alcuni hanno messo in discussione questa nozione. Ma quale parte ha ragione, e perché non riusciamo ad arrivare ad una conclusione definitiva, dopo tutto questo tempo, e con sempre più dati scientifici disponibili? Crediamo che la risposta sia molto semplice: per la parte che difende la cosiddetta teoria del colesterolo, la somma di denaro in gioco è troppo alta per perdere la battaglia. La questione del colesterolo è uno dei maggiori problemi della medicina dove governa la legge dell'economia. Inoltre, i sostenitori della teoria ritengono che il concetto sia un "fatto" semplice, inconfutabile e auto-esplicativo. Potrebbero benissimo pensare che coloro che si oppongono alla teoria del colesterolo (in realtà, l'"ipotesi" del colesterolo) siano semplici eccentrici...

In questo numero supplementare, esploriamo il contesto dell'ipotesi del colesterolo utilizzando dati ottenuti principalmente dal Giappone...

La relazione tra mortalità per tutte le cause e livelli di colesterolo nel siero in Giappone è molto interessante: **la mortalità in realtà diminuisce con livelli di colesterolo totale o di lipoproteine a bassa densità (LDL) più elevati**, come riportato dalla maggior parte degli studi epidemiologici giapponesi sulla popolazione generale...

⁵⁶ Tomohito Hamazaki, Harumi Okuyama, Yoichi Ogushi, Rokuro Hama. *Towards a Paradigm Shift in Cholesterol Treatment. A Re-examination of the Cholesterol Issue in Japan*. Ann Nutr Metab. 2015;66 Suppl 4:1-116.

La teoria secondo cui più basso è il livello di colesterolo, meglio è, nel caso del Giappone è completamente sbagliata, in realtà è vero l'esatto contrario...

Sulla base dei dati provenienti dal Giappone, proponiamo una nuova direzione nell'uso dei farmaci per il colesterolo per la promozione della salute globale; vale a dire, riconoscere che **il colesterolo è un fattore di rischio negativo per la mortalità per tutte le cause** e riesaminare di conseguenza il nostro uso di farmaci per il colesterolo.

Questo, a nostro avviso, segna il punto di partenza di un cambiamento di paradigma non solo nel modo in cui comprendiamo il ruolo svolto dal colesterolo nella salute, ma anche nel modo in cui forniamo il trattamento del colesterolo.

Le linee guida per il colesterolo costituiscono quindi un altro ambito di grande importanza. Infatti, la maggior parte di questo numero supplementare è dedicata al nostro esame dettagliato e alla **critica delle linee guida pubblicate dalla Japan Atherosclerosis Society**. Dedichiamo gran parte di questo lavoro a queste linee guida perché sono generalmente tenute in grande considerazione in Giappone e il meccanismo di amministrazione della sanità pubblica del paese le rispetta senza dubbio. Anche **i medici tendono semplicemente a obbedire alle linee guida; i loro carichi di lavoro spesso non consentono loro di esplorare la questione in modo sufficientemente rigoroso da apprendere la verità di fondo e hanno paura di contenziosi se non seguono le linee guida nella pratica quotidiana**. Questi capitoli descrivono chiaramente alcuni dei difetti delle linee guida che sono così gravi che diventa chiaro che i tempi devono cambiare e le linee guida devono essere aggiornate.

Il nostro scopo nello scrivere questo numero supplementare è quello di aiutare tutti a comprendere meglio il problema del colesterolo rispetto a prima, e speriamo di spiegare il motivo per

cui è necessario un cambiamento di paradigma nel trattamento del colesterolo, e il più presto possibile.

COLESTEROLO E MORTALITÀ

COLESTEROLO E MORTALITÀ PER TUTTE LE CAUSE IN GIAPPONE.

La mortalità per tutte le cause è il risultato più appropriato sia per gli studi interventistici che epidemiologici da utilizzare quando si indagano i fattori di rischio per malattie potenzialmente letali...

Questa sezione discute la relazione tra i livelli di colesterolo e la mortalità per tutte le cause in Giappone e potresti scoprire che ciò che hai imparato sul colesterolo non è effettivamente vero...

Il più grande studio epidemiologico condotto in Giappone negli ultimi anni (Ibaraki Prefecture Health Study⁵⁷), ha seguito per più di 10 anni un gruppo di 91.219 tra uomini e donne di età compresa tra 40 e 79 anni senza storia di ictus o malattia coronarica. Il rapporto di rischio della mortalità per tutte le cause aggiustato per età e molti potenziali fattori confondenti è stato calcolato in base ai livelli di colesterolo LDL e ha rivelato che **la mortalità per tutte le cause era essenzialmente inversamente correlata ai livelli di colesterolo LDL** sia negli uomini che nelle donne.

Sembra, quindi, che il colesterolo non sia necessariamente una sostanza deleteria, e che possa effettivamente essere un indicatore di vita sana e di organi sani.

⁵⁷ Noda H, Iso H, Irie F, Sairenchi T, Ohta ka E, Ohta H: *Gender difference of association between LDL cholesterol concentrations and mortality from coronary heart disease amongst Japanese: the Ibaraki Prefectural Health Study.* J Intern Med 2010;267:576–587.

Un altro studio epidemiologico su larga scala condotto in Giappone è lo studio Isehara, che ha analizzato i dati raccolti dai controlli annuali dei residenti nella città di Isehara (popolazione: circa 100.000) tra il 1994 e il 2004⁵⁸.

Il colesterolo LDL è risultato ancora una volta un fattore di rischio negativo per la mortalità per tutte le cause. Da notare che **i tassi di mortalità dovuti al cancro e alle malattie respiratorie senza cancro** (soprattutto polmonite) negli uomini e nelle donne **erano più bassi nei gruppi con il colesterolo più alto**.

Nel 2007, Kirihara et al. hanno eseguito una meta-analisi della relazione tra i livelli di colesterolo totale e la mortalità per tutte le cause in Giappone⁵⁹.

I risultati indicano che livelli di colesterolo totale ≥ 240 mg/dl non dovrebbero in realtà essere considerati un disturbo lipidico. La questione dell'ipercolesterolemia familiare (FH) sarà discussa separatamente di seguito.

Uno dei più recenti e ampi studi epidemiologici in Giappone è il Jichi Medical School Cohort Study, uno studio di coorte basato sulla comunità condotto in 12 aree rurali del Giappone⁶⁰. I partecipanti allo studio erano 12.334 adulti sani di età compresa tra 40 e 69 anni che sono stati seguiti per una media di 11,9 anni. **I rapporti di rischio per la mortalità per tutte le cause erano significativamente più alti nei gruppi con il colesterolo più basso** rispetto ai gruppi di riferimento sia per gli uomini che per le

⁵⁸ Ogushi Y, Kurita Y: *Resident cohort study to analyze relations between health check-up results and cause-specific mortality*. Mumps (M Technology Association Japan) 2008;24:9–19.

⁵⁹ Kirihara Y, Hamazaki K, Hamazaki T, et al: *The relationship between total blood cholesterol levels and all-cause mortality in Fukui City, and meta-analysis of this relationship in Japan*. J Lipid Nutr. 2008;17:67–78.

⁶⁰ Nago N, Ishikawa S, Goto T, Kayaba K: *Low cholesterol is associated with mortality from stroke, heart disease, and cancer: the Jichi Medical School Cohort Study*. J Epidemiol 2011;21:67–74.

donne. Anche l'esclusione dei decessi entro 5 anni dal basale non ha modificato la relazione tra bassi livelli di colesterolo ed elevata mortalità...

In ogni caso, quello che possiamo già dire è che **livelli elevati di colesterolo non sono un fattore di rischio per la mortalità per tutte le cause.**

Concluderemo questa sezione menzionando brevemente i risultati di un altro studio epidemiologico giapponese, NIPPON DATA80⁶¹...

Lo studio è di notevole interesse perché la parte più importante delle Linee guida della Japan Atherosclerosis Society per la prevenzione dell'aterosclerosi e delle malattie cardiovascolari 2012 (JASG2012)⁶², pubblicato nel giugno 2012, dipende quasi esclusivamente da NIPPON DATA80 per il calcolo del rischio di morte per malattia coronarica.

Riassumendo, quasi tutti gli studi epidemiologici giapponesi dimostrano che **alti livelli di colesterolo sono un buon indicatore di longevità...**

La Japan Atherosclerosis Society (JAS) ha pubblicato per la prima volta le Linee guida per la diagnosi e il trattamento delle malattie aterosclerotiche nel 1997 e da allora le ha riviste più volte. Tuttavia, non sono ancora stati forniti livelli ottimali di colesterolo o colesterolo LDL in termini di mortalità per tutte le cause.

⁶¹ Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, et al: *The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort.* *Atherosclerosis* 2007;190:216–223.

⁶² Japan Atherosclerosis Society ed. *Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases, 2012. Issued from Japan Atherosclerosis Society, Tokyo. 2012.*

GLI ANZIANI CON LIVELLI ELEVATI DI COLESTEROLO VIVONO PIÙ A LUNGO, INDIPENDENTEMENTE DA DOVE VIVONO.

Prima di descrivere la relazione tra mortalità per tutte le cause e livelli sierici di colesterolo totale o LDL negli anziani, iniziamo discutendone nella popolazione generale

Secondo Petursson et al., un fenomeno simile a quello osservato in Giappone esiste nella popolazione generale della Norvegia⁶³. Nel loro Nord-Trøndelag Health Study (HUNT 2, 1995–1997), 52.087 norvegesi di età compresa tra 20 e 74 anni sono stati seguiti per mortalità causa-specifica nell'arco di 10 anni. **Maggiore è il livello di colesterolo totale, minore è il tasso di mortalità nelle donne.** È interessante notare che i risultati sia per gli uomini che per le donne sono quasi identici a quelli dello studio della Jichi Medical School.

Nel loro rapporto, Petursson et al. hanno indicato possibili errori negli algoritmi di rischio di malattie cardiovascolari di molte linee guida cliniche. Hanno concluso che, se i loro risultati fossero generalizzabili, le raccomandazioni cliniche e di sanità pubblica sui “pericoli” del colesterolo dovrebbero essere riviste; ciò sarebbe **particolarmente vero per le donne, per le quali un colesterolo moderatamente elevato** (secondo gli standard attuali) **potrebbe rivelarsi non solo innocuo, ma addirittura benefico.**

Passando ora alla popolazione anziana, secondo i dati attualmente a nostra disposizione, la situazione è perfettamente uniforme in tutto il mondo: **più alti sono i livelli di colesterolo totale, più basso è il tasso di mortalità per tutte le cause.** Come mostra anche lo studio Leiden 85-Plus, condotto a Leiden, nei Paesi Bassi. Le concentrazioni di colesterolo totale sono state misurate in 724 partecipanti con un'età media di 89 anni e i rischi

⁶³ Petursson H, Sigurdsson JA, Bengtsson C, Nilsen TI, Getz L: *Is the use of cholesterol in mortality risk algorithms in clinical guidelines valid? Ten years prospective data from the Norwegian HUNT 2 study.* J Eval Clin Pract 2012;18:159–168.

di mortalità sono stati calcolati su 10 anni di follow-up. I partecipanti con i livelli di colesterolo totale più alti (≥ 250 mg/dl) avevano un rischio di mortalità inferiore rispetto a quelli con livelli di colesterolo totale nel range medio o quelli con il range più basso (< 192 mg/dl). Quest'ultimo gruppo aveva il rischio più elevato. I rischi di mortalità sono stati aggiustati per età, sesso e fattori di rischio cardiovascolare, e **il gruppo con il colesterolo totale più elevato deve la sua longevità alla minore mortalità per cancro e infezioni.**⁶⁴

In un altro studio, il Programma di monitoraggio e promozione della salute del Vorarlberg condotto in Austria, 67.413 uomini e 82.237 donne di età compresa tra 20 e 95 anni sono stati sottoposti a vari esami in un periodo di 15 anni (1985-1999), e le relazioni tra le variabili misurate e la morte sono state analizzate⁶⁵. Sia negli uomini che nelle donne nei gruppi di età 50-64 e ≥ 65 anni, **le concentrazioni di colesterolo totale erano un fattore di rischio negativo per la mortalità per tutte le cause.**

Charach et al. hanno studiato l'associazione tra i livelli di colesterolo LDL e gli esiti clinici in 297 pazienti con grave insufficienza cardiaca (età media 71 ± 11 anni, uomini 73%)⁶⁶... I pazienti con i livelli basali di colesterolo LDL più alti hanno avuto esiti significativamente migliori, mentre quelli con i **livelli di colesterolo LDL più bassi hanno avuto la mortalità più alta.** Lo stesso andamento è stato osservato anche nei soggetti che

⁶⁴ Weverling-Rijnsburger AW, Blauw GJ, Lag aay AM, Knook DL, Meinders AE, Westendorp RG: *Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old.* Lancet 1997;350:1119–1123.

⁶⁵ Ulmer H, Kelleher C, Diem G, Concin H: *Why Eve is not Adam: prospective follow-up in 149650 women and men of cholesterol and other risk factors related to cardiovascular and all-cause mortality.* J Womens Health (Larchmt) 2004;13:41–53.

⁶⁶ Charach G, George J, Roth A, Rogowski O, Wexler D, Sheps D, et al: *Baseline low-density lipoprotein cholesterol levels and outcome in patients with heart failure.* Am J Cardiol 2010;105:100–104.

assumevano statine. Bassi livelli di colesterolo LDL erano predittivi di esiti meno favorevoli nei pazienti con insufficienza cardiaca, indipendentemente dal fatto che assumessero statine o meno.

In uno studio prospettico di coorte con un periodo di follow-up di 6 anni condotto a Kuopio, Finlandia, Tuikkala et al. hanno studiato l'associazione tra i livelli di colesterolo totale e la mortalità per tutte le cause in 490 anziani domiciliari (di età ≥ 75 anni, uomini 28%)⁶⁷. **I rapporti di rischio per la mortalità per tutte le cause sono diventati più bassi con l'aumento del colesterolo...**

In un altro studio finlandese, gli esami di base, incluso il colesterolo sierico, sono stati eseguiti nel 1990 in persone selezionate dal registro del censimento di Helsinki (n = 623, di età ≥ 75 anni) selezionate casualmente dalle coorti di nascita del 1904, 1909 e 1914. e tutte le persone sono state seguite per 17 anni⁶⁸. È stato riscontrato che **un basso livello di colesterolo è associato a cattiva salute e multimorbilità**. Il colesterolo a 193 mg/dl è stato associato a mortalità accelerata per tutte le cause e mortalità vascolare in tutti i modelli statistici... È interessante notare che il colesterolo totale non ha avuto alcun significato predittivo in questo sottogruppo...

I partecipanti ad uno studio condotto a Rotterdam, nei Paesi Bassi, sono stati valutati per il colesterolo totale e seguiti per la

⁶⁷ Tuikkala P, Hartikainen S, Korhonen MJ, Lavikainen P, Kettunen R, Sulkava R, et al: *Serum total cholesterol levels and all-cause mortality in a home-dwelling elderly population: a six-year follow-up*. Scand J Prim Health Care 2010;28:121–127.

⁶⁸ Tilvis RS, Valvanne JN, Strandberg TE, Miettinen TA: *Prognostic significance of serum cholesterol, lathosterol, and sitosterol in old age; a 17-year population study*. Ann Med 2011;43:292–301.

mortalità per una media di 13,9 anni⁶⁹. Le analisi di regressione di Cox sono state condotte per il campione totale e all'interno dei gruppi di età (55–64, 65–74, 75–84 e ≥85 anni). Nel campione totale, le analisi hanno mostrato che **ogni aumento di 39 mg/dl del colesterolo totale era associato a un rischio inferiore di mortalità non cardiovascolare...**

Gli **effetti protettivi del colesterolo** in base all'età sono splendidamente illustrati in questo studio...

Abbiamo visto in questa sezione che il tasso di **sopravvivenza è decisamente migliore negli anziani con livelli elevati di colesterolo totale o LDL rispetto a quelli con livelli bassi...**

Livelli elevati di colesterolo LDL potrebbero anche essere correlati a una **migliore funzione cognitiva**⁷⁰...

Considerando i dati presentati sopra su colesterolo e longevità, sembra chiaro che **livelli elevati di colesterolo non dovrebbero essere considerati dannosi, soprattutto nelle persone anziane.**

⁶⁹ Newson RS, Felix JF, Heeringa J, Hofman A, Witteman JC, Tiemeier H: *Association between serum cholesterol and noncardiovascular mortality in older age*. J Am Geriatr Soc 2011;59:1779–1785.

⁷⁰ Katsumata Y. et al: *Very old adults with better memory function have higher low-density lipoprotein cholesterol levels and lower triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratios: KOCO Project*. J Alzheimers Dis 2013;34:273–279.

COLESTEROLO E MALATTIE

COLESTEROLO E MORTALITÀ PER MALATTIE CARDIOVASCOLARI

I gruppi con i livelli di colesterolo più bassi hanno la mortalità più alta per tutte le cause, con il cancro che rappresenta la mortalità più alta... I pazienti del gruppo con il colesterolo più basso hanno più probabilità di sviluppare il cancro...

L'analisi multivariata ha inoltre dimostrato che sia gli uomini che le donne **con bassi livelli di colesterolo totale nel siero** erano **più inclini all'emorragia cerebrale**, ma che i livelli di colesterolo nel siero non avevano alcun peso come fattore di rischio per l'infarto cerebrale. Questi risultati corrispondevano bene ai fenomeni allora osservati secondo cui l'incidenza e la mortalità per ictus in Giappone erano più elevate nelle popolazioni con un'alta prevalenza di ipertensione e una bassa concentrazione di colesterolo⁷¹, e che la mortalità per emorragia cerebrale diminuiva con incrementi dei livelli sierici di colesterolo totale⁷²...

Quindi, nel loro insieme, i risultati di questi primi studi, condotti tre o più decenni fa, indicano che **bassi livelli di colesterolo sono un fattore di rischio significativo per l'ictus** emorragico in Giappone...

È stato riscontrato che il colesterolo totale sierico non ha sostanzialmente alcun effetto su nessun tipo di ictus...

⁷¹ Shigiyu R, Kimura N, Komachi Y, Isomura K, Kojima S, Watanabe T: *Ecological aspects of nutritional status as limiting factors of life expectancy of Japanese. Ecological background for CVA and CHD in Japan.* in: *Physiological Adaptability and Nutritional Status of the Japanese* (K Asahina and R Shigiyu, Eds). 1975, pp 127–165. Univ of Tokyo Press, Tokyo.

⁷² Ueshima H., et al: Multivariate analysis of risk factors for stroke. Eight-year follow-up study of farming villages in Akita, Japan. *Prev Med* 1980;9:722–740

I partecipanti inclusi nei gruppi con il colesterolo più basso hanno sempre i rischi più elevati di mortalità per tutte le cause...

I livelli sierici di colesterolo totale erano significativamente più bassi nei casi di ictus totale rispetto ai controlli abbinati (197 vs. 205 mg/dl, rispettivamente) e più specificamente nei casi di emorragia intraparenchimale rispetto ai controlli. (193 vs. 206 mg/dl, rispettivamente)...

Il Japan Standard Stroke Registry Study (JSSRS) è il più grande degli studi giapponesi sull'ictus acuto.

Per ciascun tipo di ictus, la mortalità era significativamente inferiore nel gruppo con iperlipidemia rispetto al gruppo senza iperlipidemia...

Uno studio molto recente condotto in Svezia ha riportato i tassi di sopravvivenza per 190 pazienti dopo ictus ischemico acuto⁷³. Tutti i tassi di sopravvivenza erano significativamente migliori nei pazienti con livelli di colesterolo elevati al ricovero rispetto a quelli con livelli bassi. Sarebbe quindi, prendendo insieme tutti i risultati di cui sopra, che l'iperlipidemia diagnosticata sulla base delle linee guida JAS del 1997 e del 2007 sia un fattore di rischio negativo per l'ictus.

Il Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study-Existing Cohorts Combined (JALS-ECC) è, come suggerisce il nome, uno studio di coorte combinato...

L'indagine di base è stata completata nel 1993 e nel 2003 sono stati seguiti un totale di 91.219 partecipanti. La relazione tra i livelli di colesterolo e il rischio di mortalità per ictus è molto semplice: bassi livelli di colesterolo costituiscono un fattore di rischio per la

⁷³ Markaki I, Nilsson U, Kostulas K, Sjostrand C: *High cholesterol levels are associated with improved long-term survival after acute isch-emic stroke*. J Stroke Cerebrovasc Dis 2014;23: e47–e53.

mortalità per ictus, mentre livelli di colesterolo medio-alti costituiscono un basso rischio. Ciò era in gran parte dovuto alla mortalità per ictus emorragico significativamente più bassa nei gruppi con colesterolo LDL più elevato⁷⁴...

Un totale di 12.334 partecipanti sani di età compresa tra 40 e 69 anni sono stati seguiti per una media di 11,9 anni. Il risultato era la mortalità totale in base al sesso e alla causa di morte. In realtà, i rapporti di rischio sono stati calcolati per la mortalità per ictus (emorragico e ischemico), malattie cardiache (infarto e insufficienza cardiaca) e cancro in base a quattro categorie di livelli di colesterolo:

- 1: <160 mg/dl;
- 2: 160–199 mg/dl;
- 3: 200–239 mg/dl;
- 4: ≥240 mg/dl

Queste quattro categorie di livelli di colesterolo sono state utilizzate in tutto il documento⁷⁵...

Il fatto che non vi sia stato nemmeno un caso di morte con livelli di colesterolo ≥ 240 mg/dl nel corso degli 11,9 anni va chiaramente contro l'idea secondo cui più bassi sono i livelli di colesterolo, minore è la mortalità...

Ciò ci porta ora a porci l'importante domanda su cui stiamo lavorando: è effettivamente necessario abbassare i livelli di colesterolo nella popolazione generale?

⁷⁴ Noda H, Iso H, Irie F, Sairenchi T, Ohtaka E, Doi M, et al: *Low-density lipoprotein cholesterol concentrations and death due to intraparenchymal hemorrhage: the Ibaraki Prefectural Health Study*. Circulation 2009;119: 2136–2145.

⁷⁵ Nago N, Ishikawa S, Goto T, Kayaba K: *Low cholesterol is associated with mortality from stroke, heart disease, and cancer: the Jichi Medical School Cohort Study*. J Epidemiol 2011;21:67–74.

In base ai dati riportati dallo studio⁷⁶ appare evidente che il colesterolo totale è un fattore di rischio negativo per l'ictus.

COLESTEROLO E CANCRO

Uno dei maggiori fattori che contribuiscono alla correlazione inversa tra i livelli più bassi di colesterolo e la più alta mortalità per tutte le cause è la mortalità per cancro. In questa sezione, ci concentreremo sulla relazione tra colesterolo e cancro.

Inizieremo introducendo alcuni risultati epidemiologici su colesterolo e cancro e poi esploreremo la relazione tra colesterolo e cancro al fegato tra le altre malattie del fegato.

Nello studio Japan Public Health Center-based Prospective (JPHC) condotto in 9 aree di centri sanitari pubblici, 33.368 uomini e donne giapponesi di età compresa tra 40 e 69 anni, esenti da diagnosi pregressa di cancro e malattie cardiovascolari, sono stati sottoposti a misurazione del colesterolo sierico totale tra il 1990 e il 1994, e sono stati seguiti per accertare il totale degli incidenti e le principali sedi di cancro fino alla fine del 2004⁷⁷...

La conclusione degli autori: "*...i nostri risultati non supportano il fatto che bassi livelli di colesterolo totale nel siero aumentino i rischi di cancro totale e di altri importanti siti [tumoriali]*".

COLESTEROLO E MALATTIE INFETTIVE

Le LDL e le altre lipoproteine rappresentano la prima linea non specifica contro un'ampia varietà di agenti infettivi. È noto da tempo che le **lipoproteine si legano e inattivano batteri, frammenti batterici** (lipopolisaccaridi, LPS) e **virus**. Ravnkov et

⁷⁶ Nagasawa SY, Okamura T, Iso H, Tamakoshi A, Yamada M, Watanabe M, et al: *Relation between serum total cholesterol level and cardiovascular disease stratified by sex and age group: a pooled analysis of 65 594 individuals from 10 cohort studies in Japan*. J Am Heart Assoc 2012;1:e001974

⁷⁷ Iso H, Ikeda A, Inoue M, Sato S, Tsugane S: *Serum cholesterol levels in relation to the incidence of cancer: the JPHC stud y cohorts*. Int J Cancer 2009;125:2679–2686.

al. hanno ben riassunto gli effetti delle lipoproteine⁷⁸. L'organismo può affrontare l'intera fase dell'infezione con un margine di sicurezza se le lipoproteine neutralizzano una percentuale considerevole di agenti tossici nel sangue. **Senza il tampone delle lipoproteine, tuttavia, il sistema immunitario deve affrontare direttamente tutti i materiali legati all'infezione...**

In una coorte multietnica di 55.300 uomini e 65.271 donne seguita per 15 anni (1979-1993), Iribarren et al. hanno esaminato l'associazione tra colesterolo totale e rischio di infezioni (diverse da quelle respiratorie e HIV) diagnosticate in ambito ospedaliero⁷⁹. Si è scoperto che **il colesterolo era inversamente correlato a varie infezioni**, comprese tutte le infezioni, in entrambi i sessi.

Questi risultati si rispecchiano nello studio Leiden 85-Plus in cui le concentrazioni di colesterolo totale sono state misurate in 724 partecipanti con un'età media di 89 anni e il rischio di mortalità per malattie infettive è stato calcolato su 10 anni di follow-up⁸⁰. **Più alti erano i livelli di colesterolo totale, minore era la mortalità per malattie infettive...**

Nell'unità di terapia intensiva (ICU), il controllo delle infezioni è letteralmente di importanza vitale. Cosa accadrebbe se i livelli di colesterolo dei pazienti gravemente malati in terapia intensiva venissero intenzionalmente abbassati?

⁷⁸ Ravnskov U, McCully KS: *Review and Hypothesis: Vulnerable plaque formation from obstruction of Vasa vasorum by homocysteinylated and oxidized lipoprotein aggregates complexed with microbial remnants and LDL autoantibodies*. Ann Clin Lab Sci 2009;39:3– 16.

⁷⁹ Iribarren C, Jacobs DR Jr, Sidney S, Claxton AJ, Feingold KR: *Cohort study of serum total cholesterol and in-hospital incidence of infectious diseases*. Epidemiol Infect 1998;121:335– 347.

⁸⁰ Weverling-Rijnsburger AW, Blauw GJ, Lagaay AM, Knook DL, Meinders AE, Westendorp RG: *Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old*. Lancet 1997;350:1119– 1123.

Nel loro insieme, i risultati discussi in questa sezione forniscono ulteriore supporto all'idea che livelli elevati di colesterolo totale o colesterolo LDL influiscono direttamente sulla longevità.

COLESTEROLO E MALATTIE DEL FEGATO

Questa sezione discute l'associazione tra i livelli di colesterolo e varie malattie del fegato e discute i risultati degli studi pubblicati fino ad oggi. Inizieremo con la relazione trovata nello studio JPHC menzionato nella sezione precedente⁸¹...

È interessante notare che **non sono stati segnalati casi di cancro al fegato negli uomini con colesterolo ≥ 240 mg/dl**, con un numero totale di uomini con cancro al fegato pari a 75. La robusta associazione inversa tra cancro al fegato e colesterolo era mantenuta indipendentemente dal tempo di incidenza, dallo stadio, dall'infezione virale e dall'abitudine al consumo di alcol...

Quando Moriya et al. hanno confrontato i livelli di colesterolo totale in 100 pazienti con epatite cronica non cirrotica istologicamente accertata, hanno scoperto che i pazienti positivi all'HCV (Hepatitis C Virus) avevano livelli di colesterolo totale marcatamente più bassi ($167,4 \pm 37,7$ mg/dl vs. $195,6 \pm 38,3$ mg/dl)⁸²...

Un'associazione tra bassi livelli di colesterolo LDL e mortalità per cancro al fegato è stata recentemente segnalata dal gruppo Ibaraki Prefectural Health Study nel suo rapporto del 2013⁸³...

⁸¹ Iso H, Ikeda A, Inoue M, Sato S, Tsugane S: *Serum cholesterol levels in relation to the incidence of cancer: the JPHC study cohorts*. Int J Cancer 2009;125:2679–2686.

⁸² Moriya K, Shintani Y, Fujie H, et al: *Serum lipid profile of patients with genotype 1b hepatitis C viral infection in Japan*. Hepatol Res 2003;25:371–376.

⁸³ Saito N., et al. *Low serum LDL cholesterol levels are associated with elevated mortality from liver cancer in Japan: the Ibaraki Prefectural Health Study*. Tohoku J Exp Med 2013;229:203–211.

Un altro punto importante da notare da questo studio è che non sono stati segnalati decessi per cirrosi epatica nell'intervallo di colesterolo LDL ≥ 120 mg/dl⁸⁴...

Diamo ora un'occhiata ai risultati dello studio NIPPON DATA80 per quanto riguarda i livelli di colesterolo e la mortalità per malattie epatiche⁸⁵...

In entrambi i sessi, i rapporti di rischio relativi alla mortalità per malattie epatiche diminuivano in base all'aumento dei livelli di colesterolo...

Poiché il fegato è l'organo principale che sintetizza il colesterolo, la sua disfunzione può ridurre la disponibilità di colesterolo per la ricostruzione degli epatociti. Se il colesterolo è abbondante nel sangue fin dall'inizio della malattia epatica, si potrebbero evitare danni secondari al fegato dovuti all'insufficienza di colesterolo. Inoltre, con un apporto di colesterolo superiore a 2 g al giorno, il fegato non produce più colesterolo, consentendo al fegato di riposarsi dagli oltre 20 passaggi enzimatici che deve compiere per produrre colesterolo. Questo meccanismo può essere all'opera in qualsiasi tipo di malattia del fegato. Anche la terapia mirata ad aumentare il colesterolo sierico potrebbe meritare una seria considerazione, in particolare dato che **i gruppi con il colesterolo più alto**, nello studio NIPPON DATA80⁸⁶, **non hanno mostrato alcuna incidenza di cancro al fegato negli uomini e**

⁸⁴ Saito N, Sairenchi T, Irie F, Iso H, Imura K, Watanabe H, Muto T, Ota H: *Low serum LDL cholesterol levels are associated with elevated mortality from liver cancer in Japan: the Ibaraki Prefectural Health Study*. *Tohoku J Exp Med* 2013;229:203–211.

⁸⁵ Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, et al: *The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort*. *Atherosclerosis* 2007;190:216–223.

⁸⁶ Iso H, Ikeda A, Inoue M, Sato S, Tsugane S: *Serum cholesterol levels in relation to the incidence of cancer: the JPHC study cohorts*. *Int J Cancer* 2009;125:2679–2686.

nessuna morte per cirrosi epatica o malattia epatica in entrambi i sessi.

Risultati molto simili sono stati riportati in Corea dal Korea Cancer Prevention Study⁸⁷. Gli adulti coreani (n = 1.189.719) di età compresa tra 30 e 95 anni iscritti alla National Health Insurance Corporation sono stati seguiti per 14 anni fino alla diagnosi di cancro o alla morte. **È stato riscontrato che il colesterolo totale era inversamente associato all'incidenza di tutti i tumori sia negli uomini che nelle donne nel gruppo con il colesterolo più alto (≥ 240 mg/dl) rispetto al gruppo con il colesterolo più basso (< 160 mg/dl)... Livelli di colesterolo totale più elevati erano associati a una minore incidenza di cancro al fegato in entrambi i sessi...**

Quando i risultati di cui sopra sulle malattie del fegato e sul colesterolo vengono visti insieme, tutti indicano il fatto che **livelli elevati di colesterolo prevengono le malattie del fegato.**

IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE: LA CHIAVE PER RISOLVERE IL MITO DEL COLESTEROLO

È CORRETTA L'IPOTESI SECONDO CUI PIÙ BASSI SONO I LIVELLI DI COLESTEROLO, MEGLIO È?

L'argomento principale a favore dell'ipotesi del colesterolo è l'ipercolesterolemia familiare (FH), e quindi dedichiamo l'intero capitolo alla discussione di questa malattia genetica. L'ipercolesterolemia familiare è caratterizzata da valori di colesterolo LDL molto elevati dovuti a difetti dei recettori LDL. Circa tre decenni fa, si calcolava che la mortalità per malattia coronarica in Giappone fosse 11 volte più elevata nei soggetti con ipercolesterolemia familiare eterozigote rispetto alla popolazione

⁸⁷ Kitahara CM, Berrington de Gonzalez A, Freedman ND, Huxley R, Mok Y, Jee SH, et al: *Total cholesterol and cancer risk in a large prospective study in Korea.* J Clin Oncol 2011;29:1592–1598.

generale⁸⁸. Ma questo dovrebbe di per sé stabilire che l'ipercolesterolemia è la ragione della vulnerabilità alla malattia coronarica nei soggetti con ipercolesterolemia familiare?

Quando i sostenitori dell'ipotesi del colesterolo vengono sfidati dall'idea che il colesterolo non è la causa dell'aterosclerosi e che l'ipercolesterolemia è in realtà un epifenomeno, cioè è indotta da un altro fattore come lo stress psicologico che aumenta il rischio di malattia coronarica e livelli di colesterolo: alcuni ritornano chiedendo perché i pazienti con ipercolesterolemia familiare molto spesso hanno malattia coronarica. Potrebbero anche aggiungere che l'ipercolesterolemia è semplicemente causata da difetti genetici e non da stress psicologico, e che l'unica differenza tra i pazienti con ipercolesterolemia familiare e la popolazione generale sono i livelli di colesterolo. Crediamo che sia necessario rivedere se il colesterolo sia effettivamente il fattore causale principale. Se la colpa è del colesterolo, allora i pazienti con ipercolesterolemia familiare e malattia coronarica dovrebbero avere livelli di colesterolo più alti rispetto a quelli con ipercolesterolemia familiare e senza malattia coronarica, il che sosterrebbe l'opinione ampiamente diffusa secondo cui più bassi sono i livelli di colesterolo, meglio è. Vediamo quindi se i dati attualmente disponibili lo supportano oppure no.

Confrontando i livelli di colesterolo nei pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote tra quelli con malattia coronarica e quelli senza malattia coronarica, nel complesso non si notano differenze marcate tra i gruppi.

⁸⁸ Mabuchi H, Miyamoto S, Ueda K, Oota M, Takegoshi T, Wakasugi T, et al: *Causes of death in patients with familial hypercholesterolemia*. *Atherosclerosis*. 1986;61:1-6.

L'aspetto più importante da notare è che questo è stato anche il risultato dello studio prospettico di Miettinen et al.⁸⁹. Quindi l'affermazione che più bassi sono i livelli di colesterolo, meglio è, non regge il peso. Inoltre, neanche l'ipotesi del colesterolo in sé sembra adattarsi...

Sembrirebbe **difficile, quindi, attribuire la malattia coronarica a livelli elevati di colesterolo anche nell'ipercolesterolemia familiare**, simbolo dell'ipercolesterolemia. Ma se i livelli elevati di colesterolo non sono alla base dello sviluppo della malattia coronarica nell'ipercolesterolemia familiare, cosa può esserlo? Sono stati proposti i seguenti meccanismi:

1. Alcuni fattori emostatici, incluso il **fibrinogeno**, possono essere aumentati nei pazienti con ipercolesterolemia familiare⁹⁰.
2. **A causa della ridotta disponibilità di recettori LDL** nei pazienti con ipercolesterolemia familiare, **le cellule endoteliali nelle arterie, ad esempio, non ottengono attraverso questi recettori sufficienti sostanze nutritive contenute nelle particelle LDL**. Le particelle **LDL** sono i principali veicoli che trasportano il **colesterolo** e i **fosfolipidi** (entrambi i più importanti elementi costitutivi delle membrane cellulari) alle cellule. Le particelle LDL trasportano anche i **trigliceridi (TG)**, che servono principalmente come fonte di energia, **vitamine liposolubili, antiossidanti e acidi grassi polinsaturi essenziali!** La malnutrizione arteriosa può portare a marcati difetti nel mantenimento delle arterie.

⁸⁹ Miettinen TA, Gylling H: *Mortality and cholesterol metabolism in familial hypercholesterolemia. Long-term follow-up of 96 patients.* Arteriosclerosis 1988;8:163–167.

⁹⁰ Sugrue DD, Trayner I, Thompson GR, Vere VJ, Dimeson J, Stirling Y, et al: *Coronary artery disease and haemostatic variables in heterozygous familial hypercholesterolaemia.* Br Heart J 1985;53:265–268.

3. La carenza arteriosa di colesterolo può up-regolare la *HMG-CoA reduttasi*, l'enzima limitante la velocità della sintesi del colesterolo. Questa sovraregolazione aumenta il contenuto cellulare degli intermedi prenilici (i prodotti intermedi del colesterolo) che sono necessari per ancorare rho e ras alle membrane cellulari e possono attivare l'**infiammazione** e la **proliferazione**.

L'AFERESI DELLE LIPOPROTEINE A BASSA DENSITÀ SI È DIMOSTRATA EFFICACE IN GIAPPONE?

Mabuchi et al.⁹¹ hanno condotto il più grande studio di controllo sull'afèresi delle LDL con pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote in Giappone...

Negli studi epidemiologici i livelli di colesterolo sono simili tra gli eterozigoti con ipercolesterolemia familiare e malattia coronarica e quelli senza malattia coronarica...

Nel complesso, non è possibile, sulla base dei risultati di questo studio – o di altri piccoli studi giapponesi sull'afèresi delle LDL, che presentavano tutti limiti metodologici fondamentali – dimostrare che l'afèresi delle LDL fosse efficace.

LA PERCENTUALE DI SOGGETTI CON IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE NELLE COORTI È LA QUESTIONE CHIAVE

Uno degli studi più completi e antichi sull'iperlipidemia in Giappone è riportato dal Gruppo di ricerca per l'iperlipidemia primaria, sostenuto dal Ministero della salute e del benessere del

⁹¹ Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Kajinami K, Miyamoto S, Ueda K, et al: Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group. Am J Cardiol 1998;82:1489– 1495.

Giappone⁹². 10.313 soggetti con colesterolo totale elevato (>220 mg/dl) o trigliceridi elevati (>150 mg/dl) sono stati reclutati dagli ospedali dei membri del gruppo di ricerca e dai loro i tassi di complicanze per la cardiopatia ischemica (IHD)...

Qualcosa di diverso dall'ipercolesterolemia aumenta i tassi di cardiopatia ischemica nei pazienti con ipercolesterolemia familiare. Inoltre, i tassi per i pazienti con solo ipercolesterolemia familiare non erano associati ai livelli di colesterolo totale.

Da questi risultati si possono trarre un paio di punti importanti. Innanzitutto, è improbabile che l'ipercolesterolemia sia la causa principale della cardiopatia ischemica. La scoperta che i livelli di colesterolo non correlavano con l'incidenza della cardiopatia ischemica non può essere spiegata dall'effetto tetto, come menzionato nella sezione precedente. In secondo luogo, la percentuale di casi di ipercolesterolemia familiare inclusi in questo studio era 19 volte superiore a quella della popolazione generale giapponese (0,2%) e la percentuale di casi di ipercolesterolemia familiare nel sottogruppo con colesterolo totale > 260 mg/dl era del 27%, che è >130 volte superiore a quello della popolazione giapponese generale. Le associazioni positive osservate tra i valori del colesterolo e gli eventi di malattia coronarica riflettono semplicemente la proporzione di FH nella coorte di studio, rendendola la questione chiave nell'interpretazione dei risultati della ricerca.

EFFETTI DELL'ETÀ SULLA RELAZIONE TRA MORTALITÀ PER MALATTIA CORONARICA E LIVELLI DI COLESTEROLO

Il Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) era uno studio randomizzato e controllato su larga scala con partecipanti ad alto rischio di malattia coronarica. Lo screening originale di 325.384 uomini caucasici di età compresa tra 35 e 57 anni ha consentito

⁹² Tarui S, *Research Group for Primary Hyperlipidemia as a Ministry of Health and Welfare Japan-specified disease*. Research report of the fiscal year 1986.

un esame dettagliato della relazione tra fattori di rischio e tassi di mortalità per malattia coronarica...

Il colesterolo perde il suo significato come fattore di rischio per la malattia coronarica negli anziani...

L'IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE AIUTERÀ LA SOPRAVVIVENZA NELLE FUTURE PANDEMIE?

Fino a più di un secolo fa, il tasso di sopravvivenza degli olandesi affetti da FH sembrava essere più favorevole rispetto a quello della popolazione generale⁹³.

Uno dei motivi principali è probabilmente **l'effetto protettivo di livelli molto elevati di LDL contro molti tipi di infezione**, poiché l'infezione era la principale causa di morte prima del 1900.

Con gli stili di vita sempre più globali di oggi, che aumentano la possibilità di un numero maggiore di pandemie a livello mondiale, le persone con FH possono avere maggiori possibilità di sopravvivere a causa dei loro livelli molto elevati di LDL. I loro **alti livelli di colesterolo possono conferire un vantaggio a beneficio della longevità della razza umana**.

LINEE GUIDA DELLA JAPAN ATHEROSCLEROSIS SOCIETY (JAS).

Riepilogo: La Japan Atherosclerosis Society (JAS) ha pubblicato più volte linee guida sui lipidi sierici dal 1997. In questo capitolo, discutiamo alcune delle nostre preoccupazioni riguardo alle linee guida e discutiamo le implicazioni dell'applicazione di queste linee guida alla diagnosi e al trattamento dell'iperlipidemia. La cifra più importante contenuta nella primissima edizione pubblicata nel 1997 è stata creata per riflettere i risultati – in tutto o in parte – di **sei studi epidemiologici**, la maggior parte dei quali riteniamo

⁹³ Sijbrands EJ, Westendorp RG, Defesche JC, de Meier PH, Smelt AH, Kastelein JJ: *Mortality over two centuries in large pedigree with familial hypercholesterolaemia: family tree mortality study*. BMJ 2001;322:1019–1023.

presentassero **notevoli difetti metodologici**. La figura presenta una relazione chiaramente positiva tra la malattia coronarica e i livelli di colesterolo; tuttavia, riteniamo che, in realtà, **non rifletta i dati disponibili**. Inoltre, l'obiettivo terapeutico raccomandato dalle linee guida JAS è **iniziato con i livelli di colesterolo totale e successivamente è cambiato in livelli di colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL), senza base scientifica**, ma non è chiaro in nessuna edizione delle linee guida il motivo per cui i livelli di LDL costituiscono un obiettivo migliore rispetto ai livelli di colesterolo totale. L'edizione 2013 della Guida al trattamento della dislipidemia della JAS è la prima delle pubblicazioni della società a contenere dichiarazioni di conflitto di interessi.

PRECEDENTI LINEE GUIDA DELLA JAPAN ATHEROSCLEROSIS SOCIETY

La prima edizione delle linee guida JAS per la diagnosi e il trattamento dell'iperlipidemia è stata pubblicata nel 1997 (JASG1997)⁹⁴. Il comitato di ricerca ha delineato gli obiettivi nella produzione delle linee guida a pagina 2: avevano cercato di compilare linee guida basate sull'evidenza, piuttosto che sull'esperienza, secondo il pensiero dell'epoca, anche per accertare i valori standard (lipidici) basati su dati pubblicati (giapponesi) e di utilizzare tecniche meta-analitiche da applicare ai dati raccolti nel modo più ampio e equilibrato possibile.

Il primo, e probabilmente il più importante, dato che appare in JASG1997 è piuttosto complicato ed è molto difficile da digerire nei dettagli.

Secondo JASG1997⁹⁵, dal Giappone erano disponibili solo pochi set di dati epidemiologici per determinare gli intervalli appropriati

⁹⁴ Research Committee of Guideline for Diagnosis and Treatment of Hyperlipidemias, Japan Atherosclerosis Society. *Guideline for diagnosis and treatment of hyperlipidemias in adults. I. Diagnosis criteria for hyperlipidemia in adults, treatment application guidelines, and treatment goals*. Domyakukoka 1997;25:1–34.

⁹⁵ *Ibidem*.

di lipidi sierici. Le linee guida mostrano i rischi relativi di malattia coronarica in base ai livelli di colesterolo sierico in Giappone, assegnando un rischio relativo di unità all'incidenza di malattia coronarica o ai tassi di complicanze a un livello di colesterolo totale nel siero di 200 mg/dl.

Tuttavia, osservando da vicino, la regola dell'unità per il livello di colesterolo totale nel siero di 200 mg/dl è stata applicata **solo in uno degli studi**⁹⁶. Negli altri cinque studi, alcuni valori superiori all'unità sono stati assegnati a 200 mg/dl (o a range che includevano tale valore, ad esempio 180–220). In questo modo i **valori di rischio relativo risultavano gonfiati e il quadro del colesterolo appariva peggiore di quanto non fosse in realtà**. Di solito questo tipo di **manipolazione dei dati** è facile da individuare, ma la figura 1 è troppo complicata per rilevarla senza l'esame molto dettagliato e lungo che abbiamo intrapreso.

Il problema principale che riscontriamo nello studio di Tarui e del Gruppo di ricerca sull'iperlipidemia primaria⁹⁷, è **la percentuale di pazienti con ipercolesterolemia familiare: il 27% di tutti i partecipanti con livelli di colesterolo totale > 260 mg/dl** erano pazienti con ipercolesterolemia familiare. Si tratta di circa 130 volte quello riscontrato nella popolazione giapponese generale e questi dati non dovrebbero pertanto essere inclusi nella figura. Tale inclusione è **fuorviante**.

⁹⁶ Konishi M, Iida M, Naito Y, et al: *Studies on the relationship between the trend of serum total cholesterol level and the incidence of cerebro-cardio-vascular diseases based on the follow-up studies in Akita and Osaka – with a special reference to the optimal serum total cholesterol level preventing both cerebral hemorrhage and coronary heart disease*. Domyakukoka 1987;15:1115– 1123.

⁹⁷ Tarui S, Research Group for Primary Hyperlipidemia as a Ministry of Health and Welfare Japan-specified disease. Research report of the fiscal year 1986.

Il secondo studio, di Fukuda et al.⁹⁸, è **limitato dal numero molto ridotto di soggetti che hanno avuto un infarto**. Lo studio ha seguito 11.800 partecipanti (forse tutti uomini, età non nota né descritta) per 10 anni dopo la misurazione di base nel 1962-64, e i dati sull'incidenza di ictus e infarto (tipo non descritto) sono stati raccolti ogni 2 anni. Nel corso dei 10 anni, solo 29 partecipanti hanno avuto un infarto.

Nel terzo studio, Konishi et al.⁹⁹ hanno reclutato 8.294 uomini di età compresa tra 35 e 54 anni senza storia di ictus o cardiopatia ischemica da impiegati che avevano effettuato controlli sanitari nella prefettura di Osaka tra il 1975 e il 1986. Durante il periodo medio di follow-up di 6 anni dal basale, hanno trovato 50 casi di cardiopatia ischemica: 26 di infarto miocardico acuto (IM) e 24 di angina da sforzo. Hanno anche reclutato più di 4.000 partecipanti dai villaggi agricoli della prefettura di Akita, ma non hanno incluso i dati di questo campione perché il numero di casi di cardiopatia ischemica ad Akita era molto piccolo (n = 7) e sono stati riportati in un documento separato¹⁰⁰. Secondo quest'altro articolo, **non vi era alcuna associazione tra colesterolo e cardiopatia ischemica** e nessuno dei 7 partecipanti con infarto miocardico acuto o angina pectoris aveva valori di colesterolo totale ≥ 220

⁹⁸ Fukuda Y, Hayashi T, Komazawa T, Kusano S, Hashimoto T: *Incidence of stroke and heart attack according to combinations of (risk) factors*. (translated by the present authors).

⁹⁹ Konishi M, Iida M, Naito Y, et al: *Studies on the relationship between the trend of serum total cholesterol level and the incidence of cerebro-cardio-vascular diseases based on the follow-up studies in Akita and Osaka – with a special reference to the optimal serum total cholesterol level preventing both cerebral hemorrhage and coronary heart disease*. *Domyakukoka* 1987;15:1115– 1123.

¹⁰⁰ Konishi M, Iida M, Shimamoto T, et al: *Epidemiological and pathological studies of cerebral infarction and myocardial infarction in Japan*. *Domyakukoka* 1980;8:455-465 (in Japanese, with English summary).

mg/dl¹⁰¹. Questa decisione di escludere i dati è una **pratica discutibile**. Lasciando da parte questo punto per ora, esaminiamo i dati del loro studio¹⁰² utilizzato in JASG1997.

Il rischio relativo di malattia coronarica in base al livello di colesterolo viene generalmente calcolato confrontando il rischio di malattia coronarica per un certo intervallo di colesterolo (ad esempio, 200-239 mg/dl) e quello per l'intervallo di colesterolo di controllo (ad esempio, 160–199 mg/dl). Tuttavia, Konishi et al. hanno utilizzato un metodo diverso, che in realtà ha esagerato il rischio di livelli di colesterolo più alti. Nel determinare il rischio di malattia coronarica a 200 mg/dl (hanno definito questo valore di 200 come punto di cut-off), hanno prima determinato l'incidenza di cardiopatia ischemica dei partecipanti con livelli di colesterolo \geq 200 mg/dl (1,6 persone/1.000 anni-persona) e quello dei partecipanti con livelli di colesterolo $<$ 200 mg/dl (0,6 persone/1.000 anni-persona) e quindi calcolato il rapporto tra loro ($1,6/0,6 = 2,6$). Konishi et al. hanno calcolato questo “rischio relativo” in modo simile a 15 punti limite di colesterolo da 160 a 300 mg/dl a intervalli di 10 mg/dl. Alcuni dei risultati erano i seguenti: a 160 mg/dl il rischio cardiopatia ischemica era 1,3; a 200 mg/dl era 2,6; a 240 mg/dl era 3,2; a 270 mg/dl, era 6,7.

Il rischio relativo a 270 mg/dl rispetto a quello a 200 mg/dl è $6,7/2,6 = 2,6$. In questo modo, sono riusciti a creare un set di dati di 15 rischi relativi per cardiopatia ischemica da soli 50 casi di cardiopatia ischemica. Tuttavia, il comitato di ricerca JASG1997 ha scelto di non includere il processo di divisione per i tassi di incidenza al di sotto dei punti limite. Questo metodo di calcolo è

¹⁰¹ Konishi M, Lida M, Shimamoto T, et al: *Epidemiological and pathological studies of cerebral infarction and myocardial infarction in Japan*. Domyakukoka 1980;8:455-465 (in Japanese, with English summary).

¹⁰² Konishi M, lida M, Naito Y, et al: *Studies on the relationship between the trend of serum total cholesterol level and the incidence of cerebro-cardio-vascular diseases based on the follow-up studies in Akita and Osaka – with a special reference to the optimal serum total cholesterol level preventing both cerebral hemorrhage and coronary heart disease*. Domyakukoka 1987;15:1115– 1123.

servito a **gonfiare il rischio relativo** a 270 mg/dl a 3,8 da 2,6 (metodo di Konishi et al.) e 2,2 (metodo generale).

Nel caso del metodo generale, la curva di incidenza della cardiopatia ischemica non è uniforme, ma il metodo JASG1997 appiana gli alti e bassi della curva oltre ad **esagerare i dati** a livelli di colesterolo più elevati del 68% e del 75%.

Poiché non esistevano limiti superiori per i valori del colesterolo, la presenza di partecipanti con ipercolesterolemia familiare ha esercitato un effetto su tutti i livelli di colesterolo; inoltre, questo effetto si concentra gradualmente verso i livelli di colesterolo più alti (punti cut-off). Ecco da dove viene l'esagerazione.

Nel metodo generale, la presenza di partecipanti con ipercolesterolemia familiare non influenza nessun dato tranne che per i livelli di colesterolo più alti.

Come quarto studio, Kodama et al. hanno riportato uno degli studi di coorte più lunghi in Giappone¹⁰³. Reclutarono circa 20.000 sopravvissuti alla bomba atomica a Hiroshima e Nagasaki e li seguirono per 26 anni. Dopo aver escluso i partecipanti con una storia di infarto miocardico o angina pectoris, hanno calcolato il tasso di incidenza di malattia coronarica aggiustato per età per circa 16.000 partecipanti le cui misure di base erano state ottenute nel 1958-60.

Secondo il testo della JASG1997, l'unità è stata fissata al livello di colesterolo di 200 mg/dl per ciascuno studio. Tuttavia, il gruppo di riferimento era quello con colesterolo nell'intervallo 4 (160–179 mg/dl). Poiché l'intervallo di colesterolo 5 aveva lo stesso rischio relativo (1,0), JASG1997 ha combinato entrambi gli intervalli 4 e 5 per creare l'intervallo di riferimento, il che significa che il comitato di ricerca JASG1997 ha utilizzato 180 mg/dl come valore di riferimento effettivo.

¹⁰³ Kodama K, Sasaki H, Shimizu Y: *Trend of coronary heart disease and its relationship to risk factors in a Japanese population: a 26-year follow-up, Hiroshima/Nagasaki study.* Jpn Circ J 1990;54:414–421.

Per inciso, i triangoli neri che denotano i dati dello studio di Kodama et al.¹⁰⁴ sono stati anch'essi spostati a sinistra, **esagerando** l'associazione tra colesterolo e incidenza di malattia coronarica a livelli di colesterolo più elevati. Inoltre, il comitato di ricerca JASG1997 **non ha utilizzato** il colesterolo nell'intervallo 8, probabilmente **per rimuovere un valore anomalo**. **Non hanno utilizzato affatto i dati relativi alle donne**. Lo scopo originale dello studio di Kodama et al. non era correlato al colesterolo perché tutti i partecipanti erano sopravvissuti alla bomba atomica, quindi, sarebbe stato poco saggio utilizzare questa coorte nella creazione di linee guida sul colesterolo poiché le radiazioni avrebbero potuto esercitare alcuni effetti sull'incidenza della malattia coronarica.

Il quinto studio citato in JASG1997 è quello di Kitamura et al.¹⁰⁵, che hanno seguito 6.408 lavoratori di sesso maschile di età compresa tra 40 e 59 anni senza storia di malattia coronarica o ictus al basale in 13 aziende industriali urbane nella prefettura di Osaka. Hanno partecipato a indagini sul rischio cardiovascolare tra il 1979 e il 1986 e sono stati seguiti per 7,7 anni.

Durante il periodo di follow-up, 46 partecipanti hanno sviluppato malattia coronarica.

Ci chiediamo perché JASG1997 abbia adottato **solo due punti dall'intero set di dati** di Kitamura et al. Anche in questo caso l'unità non è fissata a 200 mg/dl ma al secondo quartile più basso di colesterolo (174–195 mg/dl). Inoltre, il numero di casi di malattia coronarica nel secondo e terzo quartile era rispettivamente di 7 e 9.

¹⁰⁴ Kodama K, Sasaki H, Shimizu Y: *Trend of coronary heart disease and its relationship to risk factors in a Japanese population: a 26-year follow-up, Hiroshima/Nagasaki study*. Jpn Circ J 1990;54:414–421.

¹⁰⁵ Kitamura A, Iso H, Naito Y, Lida M, Konishi M, Folsom AR, et al: *High-density lipoprotein cholesterol and premature coronary heart disease in urban Japanese men*. Circulation 1994;89:2533-2539.

L'ultimo set di dati proviene dallo studio NIPPON DATA80¹⁰⁶. I dati di base sono stati ottenuti nel 1980 e i dati di follow-up sono stati raccolti 14 anni dopo. Il rapporto NIPPON DATA80 si basava sull'analisi dei dati di 9.457 partecipanti provenienti da 300 aree del Giappone con 983 decessi definitivi per tutte le cause. Ci sono stati 34 decessi per cardiopatia ischemica durante il follow-up, ma **sono stati esclusi** i decessi durante i primi 5 anni. Sebbene nello studio i partecipanti fossero divisi in due gruppi di età – 30–60 e >61 – sembra che JASG1997 abbia utilizzato solo il valore medio semplice dei dati ottenuti da 30–60 e >61. Nell'ultima versione delle linee guida JAS (JASG2012), NIPPON DATA80, con il suo periodo di follow-up più lungo, viene utilizzato come lo studio prospettico più importante.

Quindi, considerando quanto detto sopra tutto insieme, si può constatare che ci sono **troppe esagerazioni generate da un numero troppo esiguo di casi di malattia coronarica**. JASG1997¹⁰⁷ afferma che, 'Il rischio relativo a 220 mg/dl di malattia coronarica è aumentato di 1,5 volte rispetto a quello a 200 mg/dl. Nella versione successiva delle linee guida pubblicate, JASG2002¹⁰⁸, apparivano gli stessi errori, con gli stessi criteri diagnostici che apparentemente facevano riferimento alla stessa figura, (fig. 4-1). È un peccato che le linee guida JAS presentassero una serie di limitazioni fin dall'inizio.

¹⁰⁶ Japanese Association for Cerebro-Cardiovascular Disease Control. *Development of the assessment system of health risks for bedridden status/death due to stroke etc.* (translated by the present authors). *The follow-up study report of the Basic Research on Circulatory Disease in 1980' 1995*.

¹⁰⁷ Research Committee of Guideline for Diagnosis and Treatment of Hyperlipidemias, Japan Atherosclerosis Society. *Guideline for diagnosis and treatment of hyperlipidemias in adults. I. Diagnosis criteria for hyperlipidemia in adults, treatment application guidelines, and treatment goals*. Domyakukoka 1997;25:1–34.

¹⁰⁸ Japan Atherosclerosis Society ed. Japan Atherosclerosis Society (JAS) *Guidelines for diagnosis and treatment of atherosclerotic cardiovascular diseases*. Japan Atherosclerosis Society, Tokyo, 2002.

PASSANDO DAL COLESTEROLO TOTALE AL COLESTEROLO LEGATO ALLE LIPOPROTEINE A BASSA DENSITÀ (LDL)

JASG1997¹⁰⁹ afferma quanto segue: "*Per quanto riguarda la relazione con la malattia coronarica, il colesterolo LDL dovrebbe essere un indice più vicino del colesterolo totale ed è necessario sottolinearlo nelle presenti Linee guida*". Tuttavia, accanto a questa affermazione non compaiono citazioni e **non troviamo studi empirici in Giappone che riportino la superiorità del colesterolo LDL rispetto al colesterolo totale come predittore di malattia coronarica.**

Tutti i risultati epidemiologici in Giappone a sostegno di una relazione significativa tra livelli di colesterolo e malattia coronarica possono essere spiegati da:

1. la presenza di soggetti con ipercolesterolemia familiare nei gruppi con il colesterolo più alto,
2. l'utilizzo di un gruppo di riferimento che presenta la più alta mortalità per tutte le cause,
3. l'inclusione di casi di malattia coronarica inaffidabili come l'angina pectoris diagnosticati senza alcuna prova concreta.

JAS **ha rivisto nuovamente le linee guida nel 2007** (JASG2007)¹¹⁰ e in quella versione **è passato completamente dal colesterolo totale al colesterolo LDL, e nessuna descrizione del colesterolo totale appare nel riassunto** di JASG2007. Le linee guida infatti affermano che il criterio diagnostico per l'ipercolesterolo LDL è ≥ 140 mg/dl, con la modalità di misurazione riportata come segue: in caso di valori di trigliceridi < 400 mg/dl, i livelli di colesterolo LDL devono essere misurati direttamente o

¹⁰⁹ Research Committee of Guideline for Diagnosis and Treatment of Hyperlipidemias, Japan Atherosclerosis Society. *Guideline for diagnosis and treatment of hyperlipidemias in adults. I. Diagnosis criteria for hyperlipidemia in adults, treatment application guidelines, and treatment goals.* Domyakukoka 1997;25:1-34.

¹¹⁰ Japan Atherosclerosis Society ed. Japan Atherosclerosis Society (JAS) *Guidelines for prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases*, 2007. Japan Atherosclerosis Society, Tokyo, 2007.

calcolati secondo l'equazione di Friedewald [colesterolo LDL = colesterolo totale – colesterolo HDL – 1/5 trigliceridi (tutti in mg /dl)]; nel caso di trigliceridi ≥ 400 mg/dl, il colesterolo LDL deve essere misurato direttamente. Questa nota in seguito causò alcuni problemi considerevoli e rivelò una **mancanza di preparazione** nella creazione di JASG2007: nel 2010, i principali membri del consiglio di JAS, compreso il presidente del comitato di ricerca JASG2007, convocarono una conferenza stampa¹¹¹ e **misero in guardia contro la misurazione del colesterolo LDL** perché potrebbe derivarne un'ampia gamma di errori di misurazione, e ha **invece raccomandato di misurare i valori utilizzando solo l'equazione di Friedewald**. È stato il Comitato di Ricerca JASG2007 a raccomandare la misurazione diretta del colesterolo LDL e questo errore lo ha costretto ad ammettere problemi di controllo qualità con il più importante del JASG2007: la misurazione del colesterolo LDL.

Abbiamo deciso di esaminare quali prove scientifiche fossero a disposizione del comitato di ricerca JASG2007 per promuovere il passaggio dal colesterolo totale al colesterolo LDL. JASG2007 introduce diversi studi epidemiologici giapponesi a sostegno dell'affermazione secondo cui il rischio relativo di malattia coronarica aumenta con i livelli di colesterolo LDL o di colesterolo totale.

È un dato di fatto, **quattro dei sette articoli citati non forniscono alcun dato sul colesterolo LDL**.

¹¹¹ Japan Atherosclerosis Society ed. The view of Japan Atherosclerosis Society on the direct measurement method of LDL-cholesterol. (translated by the present authors) available online at: <http://www.osaka-ganjun.jp/effort/cvd/cdc/pdf/intro10pdf> (accessed May 12, 2014). 2010.

Inoltre, nessuno dei rapporti dello studio 3M¹¹²⁻¹¹³ confronta i livelli di colesterolo LDL tra casi di malattia coronarica e controlli.

Il comitato di ricerca JASG2007 potrebbe sostenere che alcuni studi di intervento hanno confermato la validità del colesterolo LDL come marcatore principale, ma finora non sono stati condotti studi di intervento di questo tipo. Perché, allora, il comitato ha effettuato questo passaggio senza prima condurre un'analisi di validità della misurazione diretta del colesterolo LDL? Perché **dovevano passare al colesterolo LDL il più presto possibile**.

Nella versione JASG2002¹¹⁴, il comitato di ricerca ha affermato: “...*non disponiamo di dati sufficienti che indichino a quali livelli di colesterolo totale nel siero la mortalità per tutte le cause è più bassa*”. Al momento della pubblicazione del JASG2007, tuttavia, questa argomentazione a sostegno della scarsità dei dati epidemiologici non era più valida. Nel 2007 erano disponibili numerosi risultati epidemiologici riguardanti il colesterolo totale, soprattutto considerando che nel 2008 è stata pubblicata anche una meta-analisi sulla relazione tra mortalità per tutte le cause e livelli di colesterolo totale in Giappone¹¹⁵. Tuttavia, passando al colesterolo LDL, il Comitato potrebbe usare nuovamente la stessa scusa: “... non disponiamo di dati sufficienti che indichino a quali livelli sierici di colesterolo LDL la mortalità per tutte le cause è più bassa”. Questo è probabilmente uno dei motivi per cui si è

¹¹² Hirobe K: *New guidelines image desired by industrial physicians* (translated by the present authors) *The Lipid* 2002;13:268–273.

¹¹³ Hirobe K, Fujioka S, Goto K, et al: *3M Study (Morbidity of Myocardial Infarction Multi-center Study in Japan) – With regard to the results of serum lipids* (translated by the present authors). *Seijinbyo to Seikatsu shukanbyo* 2003;333:1335–1339.

¹¹⁴ Japan Atherosclerosis Society ed. *Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for diagnosis and treatment of atherosclerotic cardiovascular diseases*. Japan Atherosclerosis Society, Tokyo, 2002.

¹¹⁵ Kirihaara Y, Hamazaki K, Hamazaki T, et al: *The relationship between total blood cholesterol levels and all-cause mortality in Fukui City, and meta-analysis of this relationship in Japan*. *J Lipid Nutr* 2008;17:67–78.

verificato il passaggio al colesterolo LDL. Tuttavia, non esistevano dati epidemiologici validi che dimostrassero che il colesterolo LDL fosse in realtà un marcatore migliore per la malattia coronarica. Questa frettolosa introduzione del colesterolo LDL alla fine si è conclusa con l'introduzione di un altro nuovo marcatore, il colesterolo non HDL, nell'ultima versione delle linee guida JAS, JASG2012¹¹⁶.

Come discuteremo in dettaglio nel prossimo capitolo, il Comitato di ricerca JASG2012 ha dovuto introdurre ufficialmente il colesterolo non HDL come nuovo marcatore surrogato, apparentemente come un modo per riparare il danno causato dalla raccomandazione di metodi diretti imprecisi per misurare i livelli di colesterolo LDL e dall'assenza di qualsiasi buon metodo per stimare i livelli di colesterolo LDL quando i livelli di trigliceridi erano molto alti (≥ 400 mg/dl). JASG2012 afferma: "*Ma nel caso in cui i livelli di trigliceridi siano così alti (≥ 400 mg/dl) o che sia difficile da ottenere campioni di sangue a digiuno, il colesterolo non HDL dovrebbe essere un marcatore target per il controllo*"¹¹⁷. Questo però è ancora più preoccupante per noi, perché **la validità del colesterolo non HDL come marcatore non è descritta in nessuno dei lavori citati** in JASG2012 e il termine "colesterolo non HDL" non appare nemmeno nell'indice.

CONFLITTO DI INTERESSI

Vorremmo sottolineare successivamente un aspetto molto importante riguardo alla creazione di linee guida ufficiali, vale a dire l'informativa conflitto di interessi (COI) per gli autori partecipanti. I membri del comitato di ricerca per le varie versioni

¹¹⁶ Japan Atherosclerosis Society ed. Japan Atherosclerosis Society (JAS) *Guidelines for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases*, 2012. Issued from Japan Atherosclerosis Society, Tokyo, 2012.

¹¹⁷ Japan Atherosclerosis Society ed. Japan Atherosclerosis Society (JAS) *Guidelines for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases*, 2012. Issued from Japan Atherosclerosis Society, Tokyo, 2012.

di JASG non hanno ancora rivelato alcun COI, il che è chiaramente un problema che deve essere risolto. (Dovremmo aggiungere che JAS, tuttavia, ha incluso dichiarazioni COI nella sua recente pubblicazione, la Guida al trattamento per la dislipidemia (2013)¹¹⁸.

Il giornalista giapponese Hiroshi Hasegawa ha intervistato le due figure più importanti del comitato di ricerca JASG2012, il professor Toru Kita, allora presidente del consiglio di amministrazione della JASG, e il professor Tamio Teramoto, presidente del comitato di ricerca JASG2012, per vedere se erano disposti a rivelare le loro COI. Secondo l'articolo di Hasegawa pubblicato sul settimanale giapponese AERA il 24 settembre 2012¹¹⁹, il professor Kita gli aveva detto riguardo alla formazione di un comitato per le COI all'interno di JAS, "...abbiamo cercato di impostare le COI regole." Il professor Teramoto ha risposto alla domanda se **le linee guida siano state create per la promozione delle statine**: "Quasi tutti gli esperti del comitato di ricerca JASG2012 sono stati coinvolti nello sviluppo della pravastatina. Siamo molto felici di aver preso parte allo sviluppo delle statine. Naturalmente, senza farmaci per il trattamento, queste linee guida sarebbero impossibili [da compilare]. Ma i fondi per la ricerca sono necessari per sviluppare nuovi farmaci. [Di conseguenza,] **non è necessario nascondere [la ricezione di fondi per la ricerca da parte delle aziende farmaceutiche]**."

La JAS e altri enti hanno già pubblicato linee guida per l'iperlipidemia. I livelli obiettivo per il cosiddetto colesterolo cattivo, il colesterolo LDL, sono fissati a ≤ 140 mg/dl, oppure ≤ 220 mg/dl nel caso del colesterolo totale.

¹¹⁸ Teramoto T, et al: Japan Atherosclerosis Society ed. Treatment Guide for Dyslipidemia to Prevent Atherosclerotic Diseases, 2013. Japan Atherosclerosis Society, Tokyo, 2013.

¹¹⁹ Hasegawa H: Do not reduce cholesterol levels (translated by the present authors). Asahi Shimbun Weekly AERA 2012;24:53–55.

Tuttavia, poiché finora le linee guida contenevano una serie di gravi carenze, [riteniamo che] non fossero valide. Non solo i profani, ma anche i professionisti medici vogliono davvero sapere in che modo la mortalità per tutte le cause è influenzata dai livelli elevati di colesterolo. Tuttavia, i dati sulla mortalità per tutte le cause non sono mai stati descritti nelle precedenti linee guida. Se, contrariamente a quanto sembra intuitivo – che la mortalità delle persone con livelli di colesterolo più alti è inferiore – diventa necessario riconsiderare la nostra convinzione comune che il colesterolo sia cattivo.

Come dimostrano diverse linee di evidenza nelle nostre linee guida, la mortalità per tutte le cause in Giappone è ridotta quando i valori di colesterolo totale o LDL sono elevati. Ciò significa che le persone con livelli elevati di colesterolo vivono più a lungo. Questo fatto è noto ai ricercatori da più di 10 anni. Perché il grande pubblico non è stato informato di questo fatto importante?

Nel 2008, due fonti di notizie (un quotidiano e un settimanale) hanno riferito che **molti membri del comitato JASG hanno ricevuto ingenti finanziamenti per la ricerca**, che vanno da decine a centinaia di milioni di yen (da centinaia di migliaia a milioni di dollari USA), da aziende farmaceutiche. Non sono noti gli importi ricevuti dai ricercatori che lavorano nelle università private. È possibile redigere linee guida giuste in una situazione del genere?

Le vendite di statine che riducono i livelli di colesterolo sono aumentate fino a raggiungere i 250 miliardi di yen (2,5 miliardi di dollari). I costi medici correlati sono circa 3 volte tale importo. Una parte considerevole di tale importo è coperta dalle tasse.

Le presenti linee guida sono redatte allo scopo di riassumere le informazioni realmente necessarie e di prevenire cure mediche inutili e talvolta dannose...

I principali organismi responsabili delle linee guida sulla dislipidemia all'estero hanno una comprovata esperienza nella divulgazione di informazioni COI. In America, ad esempio, i membri del gruppo di lavoro dell'Adult Treatment Panel III del 2004 hanno pubblicato i loro legami finanziari con l'industria¹²⁰. **Tutti i membri tranne uno hanno dichiarato legami con l'industria.** La Società Europea di Cardiologia e la Società Europea di Aterosclerosi hanno pubblicato le loro linee guida nel 2011¹²¹ e, analogamente, nella loro dichiarazione di COI¹²², **dei 18 membri della task force e ulteriori contributori, solo uno ha dichiarato alcun rapporto con l'industria e gli altri avevano tutti legami piuttosto stretti con grandi aziende farmaceutiche produttrici di statine.**

L'ULTIMA EDIZIONE DELLE LINEE GUIDA JAS 2012 PARTE I

Riepilogo: L'edizione più recente del 2012 delle Linee guida della Japan Arteriosclerosis Society per la prevenzione delle malattie cardiovascolari aterosclerotiche (JASG2012) utilizza parte dei grafici del rischio assoluto di mortalità per malattia coronarica apparsi in uno dei rapporti dello studio NIPPON DATA80. NIPPON DATA80 è unico in quanto è l'unico studio epidemiologico in Giappone ad aver rilevato che la mortalità per tutte le cause è più alta nel gruppo con il colesterolo più... alto!

¹²⁰ Development of the Adult Treatment Panel III Update. available online at: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3_upd04_disclose.htm (accessed May 13, 2014).

¹²¹ Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al: *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;32:1769–1818.

¹²² ESC/EAS Guidelines on the management of dyslipidaemias (TG33) – Document reviewers. available online at: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Documents/ESC-EAS-Dyslipidaemias-DOI.pdf> (May 13, 2014).

Secondo le tabelle del rischio di malattia coronarica dello studio, i livelli elevati di colesterolo sono un fattore di rischio solo per gli uomini. La parte del grafico utilizzata da JASG2012 per gli uomini riguarda la mortalità assoluta a 10 anni che varia da <0,5% a 5–10% (una differenza >10). La mortalità viene calcolata in base a quattro fattori: fumatore o non fumatore, tre fasce di età, cinque livelli di pressione arteriosa e sei livelli di colesterolo. Di conseguenza, ci sono 180 caselle di rischio. Tuttavia, si stima che il numero totale di decessi per malattia coronarica contenuti in queste 180 caselle sia pari a soli 35, un numero troppo piccolo per calcolare e riempire scientificamente 180 caselle di rischio. Inoltre, la mortalità per ictus è leggermente inversamente associata ai livelli di colesterolo nei NIPPON DATA80, ma JASG2012 non fa menzione di questo risultato sul rischio di ictus.

IL SOLO STUDIO NIPPON DATA80 RIPORTA CHE LA MORTALITÀ PER TUTTE LE CAUSE È PIÙ ALTA NEL GRUPPO CON IL COLESTEROLO PIÙ ALTO IN GIAPPONE

Come discusso nei capitoli precedenti, tutti gli studi epidemiologici condotti in Giappone che hanno seguito più di 10.000 partecipanti per più di 10 anni hanno dimostrato che la mortalità per tutte le cause nei gruppi con i più alti livelli di colesterolo totale o di colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL) era inferiore nella maggior parte degli altri gruppi. L'unica eccezione è NIPPON DATA80...

Risultati riportati dal gruppo di studio NIPPON DATA80 dopo 17,3 anni di follow-up: il gruppo di partecipanti con i più alti livelli di colesterolo totale aveva la più alta mortalità per tutte le cause¹²³. Riteniamo, tuttavia, che questo risultato debba essere riesaminato

¹²³ Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, et al: *The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort*. *Atherosclerosis* 2007;190:216–223.

poiché la presentazione dei risultati soffre di diversi importanti difetti.

A prima vista, la mortalità per tutte le cause nel gruppo con il colesterolo più alto sembra essere circa il doppio di quella del gruppo di riferimento. Tuttavia, un esame più attento rivela che in realtà non è così perché gli autori di ND80-17.3 hanno tagliato le barre ad un rapporto di rischio di 0,6, non al punto zero appropriato.

Tuttavia, questa didascalia travisa i risultati, perché senza le morti per malattie del fegato, la cifra non mostrerebbe più la mortalità per tutte le cause.

È stato recentemente rivelato che un basso livello di colesterolo sierico negli individui con infezione cronica da HCV è un predittore sia di fibrosi epatica¹²⁴ che di cancro al fegato¹²⁵. Un altro studio ha indicato che i soggetti con infezione da HCV di genotipo 1b (il genotipo dell'HCV più comune in Giappone) avevano livelli di colesterolo sierico significativamente più bassi rispetto a quelli infetti dal virus dell'epatite B o dall'HCV di genotipo 2a, anche nel periodo precirrotico¹²⁶... [omesso per semplicità] Bassi livelli sierici [colesterolo totale] possono essere una risposta alla disfunzione epatica causata da progressivi cambiamenti fibrotici piuttosto che una causa primaria di fibrosi epatica. Riteniamo che questi risultati possano in parte spiegare la relazione che abbiamo osservato tra bassi livelli di colesterolo totale e morte per tutte le cause in Giappone". Tuttavia, dimenticano di menzionare che l'HCV entra nelle cellule epatiche attraverso i recettori LDL.

¹²⁴ Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, et al: *Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model*. Hepatology 2002;36:986–992.

¹²⁵ Tanaka H, Tsukuma H, Yamano H, Oshima A, Shibata H: *Prospective study on the risk of hepatocellular carcinoma among hepatitis C virus-positive blood donors focusing on demographic factors, alanine aminotransferase level at donation and interaction with hepatitis B virus*. Int J Cancer 2004;112:1075–1080.

¹²⁶ Moriya K, Shintani Y, Fujie H, et al: *Serum lipid profile of patients with genotype 1b hepatitis C viral infection in Japan*. Hepatol Res 2003;25:371–376.

In secondo luogo, l'aggiustamento per sesso e livelli di albumina sierica in ND80-17.3 **distorce gravemente i dati**. Diventa chiaro che la fig. 5-1 enfatizza gli effetti apparentemente sfavorevoli del colesterolo.

In uno studio separato di uno dei presenti autori (Y.O.), i livelli di albumina sierica sono risultati positivamente associati ai livelli di colesterolo totale attraverso le generazioni in un campione di 200.000 partecipanti¹²⁷. Poiché il fegato è l'unico organo che sintetizza l'albumina ed è praticamente l'unico che sintetizza il colesterolo, poiché la sintesi di entrambi dipende fortemente dalla nutrizione, non sorprende che i livelli di colesterolo nel siero siano ben correlati con l'albumina. Pertanto, l'aggiustamento effettuato nell'ND80-17.3 per l'albumina (un fattore di rischio negativo per la mortalità per tutte le cause) annulla gli aspetti positivi del colesterolo totale (o colesterolo LDL).

Questo aggiustamento è un ottimo esempio di overfitting (**eccessivo aggiustamento**) nel calcolo epidemiologico. Infatti, Corti et al. hanno mostrato come, **attraverso una serie di aggiustamenti analitici, una relazione negativa tra i livelli di colesterolo e la mortalità per malattia coronarica possa essere trasformata in positiva**¹²⁸.

Nessun altro studio epidemiologico giapponese su larga scala ha corretto l'albumina nel calcolo della relazione tra incidenza o mortalità di malattia coronarica e livelli di colesterolo. Infatti, se non fosse stato effettuato alcun aggiustamento per l'albumina in ND80-17.3, l'altezza della barra per i livelli di colesterolo più alti (≥ 260 mg/dl) in fig. 5-2 sarebbe stato più basso e quello per i livelli di colesterolo più bassi sarebbe stato più alto.

¹²⁷ Ogushi Y: *High cholesterol level is a good predictor of longevity in Japan. Proceedings of IHEPA (International Health Evaluation and promotion of Association) International Conference. 2011; Healthy Aging: Mind, Body and Spirit. Session 3:1-8.*

¹²⁸ Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, Harris T, Ferrucci L, Glynn RJ, et al: *Clarifying the direct relation between total cholesterol levels and death from coronary heart disease in older persons. Ann Intern Med 1997;126:753- 760.*

Rispetto al gruppo di riferimento mostrato in fig. 5-2, la mortalità per tutte le cause dei partecipanti con i livelli di colesterolo più bassi (<160 mg/dl) è stata di 1,21 (intervallo di confidenza 1,01–1,45) negli uomini e 1,26 (0,99 –1,60) nelle donne¹²⁹. È ragionevole, quindi, immaginare che la mortalità per tutte le cause nei partecipanti con i livelli di colesterolo più bassi, con aggiustamento per il sesso, rientrerebbe tra questi due valori di 1,21 e 1,26. Tuttavia, questo non è il caso. La mortalità calcolata aggiustata per il sesso si è rivelata essere 1,19 (1,03-1,37)¹³⁰, risultando più sicura rispetto a quella dei soli uomini o donne. È noto che questo tipo di risultato senza senso si verifica quando vengono soddisfatte alcune condizioni¹³¹; in questo caso l'aggiustamento per il sesso non è affatto appropriato. **In definitiva, quindi, il colesterolo non è pericoloso in Giappone, come non lo è in nessun'altra parte del mondo.**

In terzo luogo, la serie di studi NIPPON DATA80 ha incluso una percentuale maggiore di partecipanti con **ipercolesterolemia familiare (FH)** rispetto alla popolazione generale giapponese¹³², il che **ha esagerato il rischio rappresentato dal colesterolo totale**. Uno dei meriti della conduzione di studi epidemiologici su larga scala sulle malattie circolatorie in una singola area è che il rapporto tra i partecipanti con ipercolesterolemia familiare e tutti i partecipanti si avvicina allo 0,2%; cioè la proporzione di ipercolesterolemia familiare nella popolazione generale. Diversamente, gli studi multi-area tendono ad avere più partecipanti con ipercolesterolemia familiare, soprattutto quando

¹²⁹ Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, et al: *The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort*. *Atherosclerosis* 2007;190:216–223.

¹³⁰ *Ibidem*.

¹³¹ Kiriha Y, Hamazaki K, Hamazaki T, et al: *The relationship between total blood cholesterol levels and all-cause mortality in Fukui City, and meta-analysis of this relationship in Japan*. *J Lipid Nutr* 2008;17:67–78.

¹³² Hamazaki T, Okuyama H, Ogushi Y: *Cholesterol controversy – objection against Ueshima's paper*. *J Lipid Nutr* 2012;21:77–87.

sono pianificati per malattie circolatorie – come è stato NIPPON DATA80 che dichiara chiaramente il suo scopo orientato alle malattie circolatorie nel nome dello studio¹³³ – perché i partecipanti con ipercolesterolemia familiare hanno più probabilità di partecipare a tali studi rispetto a quelli senza ipercolesterolemia familiare...

I risultati del NIPPON DATA80 potrebbero avere un grave bias in relazione alla percentuale di partecipanti con ipercolesterolemia familiare. Quelli con FH potrebbero essere stati inizialmente selezionati e incoraggiati a rimanere nella coorte a causa dei loro alti livelli di colesterolo. Ciò sarebbe stato fattibile per i singoli sovrintendenti agli studi responsabili di un distretto perché il numero di partecipanti in ciascun distretto era piuttosto piccolo. In realtà, l'esistenza di tali partecipanti con livelli elevati di colesterolo è menzionata in un rapporto NIPPON DATA80¹³⁴ (p.269): "Il valore mediano [del colesterolo totale in tutti i partecipanti] è naturalmente inferiore al valore medio; presumibilmente, tra i nostri partecipanti sono presenti alcuni partecipanti con valori estremamente elevati.

Si stima ragionevolmente che la percentuale di partecipanti con FH riportata in NIPPON DATA80 sia 3 volte superiore a quella della popolazione generale nei partecipanti di sesso maschile e 1,5 volte superiore nelle partecipanti di sesso femminile.

Questa percentuale più elevata di FH nella coorte di studio spiega magnificamente perché la mortalità per tutte le cause risulta essere significativamente aumentata nel gruppo con il colesterolo più alto.

¹³³ Japanese Association for Cerebro-Cardiovascular Disease Control. *Report on developmental work of medical guidelines based on the basic research results on circulatory disease, supported by a promotion fund for health care and welfare for the elderly from the Ministry for Health and Welfare (1995 fiscal year) etc.* (translated by the present authors). 1996:269.

¹³⁴ *Ibidem*.

LA FIGURA E LA TABELLA PRINCIPALI DELLE LINEE GUIDA JAS DEL 2012 DERIVANO IN GRAN PARTE DAI RISULTATI DI NIPPON DATA80

Probabilmente la figura più importante in JASG2012 (figura 2 e identica figura 7 in JASG2012, capitoli 1 e 4, rispettivamente¹³⁵) è mostrata come fig. 5-5.

Sfortunatamente, la fig. 5-5 presenta alcuni problemi fondamentali...

Di conseguenza, è ragionevole che alcuni dati pertinenti trovati in ND80-17.3 siano stati utilizzati per sostituire i dati mancanti in ND80-19...

Inoltre, poiché il colesterolo non è affatto un fattore di rischio per la morte per malattia coronarica nelle donne, ci concentreremo esclusivamente sui dati maschili della serie NIPPON DATA80 nel seguente riesame dei dati più importanti e tabella in JASG2012.

I grafici originali che mostravano il rischio assoluto di morte per malattia coronarica forniti in ND80-19 includevano due gruppi a rischio più elevato, partecipanti di età compresa tra 70 e 79 anni e partecipanti con diabete¹³⁶. Tuttavia, questi due gruppi non sono inclusi nella figura 2, la tabella del rischio assoluto per malattia coronarica, in JASG2012...

Come si possono tracciare quattro confini tra 180 caselle con solo 35 morti?

Questa non è la fine della storia, tuttavia...

Petursson et al. hanno mostrato l'associazione tra colesterolo totale e mortalità causa-specifica in una coorte norvegese seguita per 10 anni nel Nord-Trøndelag Health Study (HUNT 2, 1996–

¹³⁵ Japan Atherosclerosis Society ed. Japan Atherosclerosis Society (JAS) *Guidelines for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases*, 2012. Issued from Japan Atherosclerosis Society, Tokyo, 2012.

¹³⁶ NIPPON DATA80 Research Group: *Risk assessment chart for death from cardiovascular disease based on a 19-year follow-up study of a Japanese representative population*. *Circ J* 2006;70:1249–1255.

1997¹³⁷). Nel corso dello studio sono stati registrati 2.490 decessi (1.447 uomini, 1.043 donne), 776 per malattie cardiovascolari (486 uomini, 290 donne) e 347 per cardiopatia ischemica (IHD; 231 uomini, 116 donne). Tra le donne, il colesterolo aveva un'associazione inversa con la mortalità per tutte le cause. L'elevato numero di decessi per malattie cardiovascolari e IHD, nonché il numero limitato di frame che indicano il livello di rischio in HUNT 2 (un decimo di quelli utilizzati in NIPPON DATA80) costituiscono un netto contrasto con NIPPON DATA80.

RELAZIONE TRA MORTALITÀ CARDIOVASCOLARE E COLESTEROLO NELLO STUDIO NIPPON DATA80

Uno dei primi e più importanti articoli in lingua inglese che presentano NIPPON DATA80 è il già citato ND80-13.2, pubblicato nel 2003¹³⁸...

Bassi livelli di colesterolo (<160 mg/dl) erano associati a mortalità per emorragia cerebrale. Anche la mortalità per cancro al fegato era più alta nei livelli di colesterolo più bassi (<160 mg/dl)...

La Fig. 5-9 mostra le associazioni tra i livelli di colesterolo totale e la mortalità per tutte le cause e per malattia coronarica nell'ND80-13.2. Il rischio relativo (RR) significativamente aumentato per la mortalità per malattia coronarica negli uomini suggerisce la presenza di un numero più elevato del solito di partecipanti con ipercolesterolemia familiare nella coorte NIPPON DATA80. In ogni caso, fig. 5-9 non supporta affatto l'idea che più basso è il livello di colesterolo, meglio è. Inoltre, il rischio relativo in questa figura è stato calcolato aggiustando la concentrazione di

¹³⁷ Petursson H, Sigurdsson JA, Bengtsson C, Nilsen TI, Getz L: *Is the use of cholesterol in mortality risk algorithms in clinical guidelines valid? Ten years prospective data from the Norwegian HUNT 2 study.* J Eval Clin Pract 2012;18:159-168.

¹³⁸ Okamura T, Kadowaki T, Hayakawa T, Kita Y, Okayama A, Ueshima H: *What cause of mortality can we predict by cholesterol screening in the Japanese general population?* J Intern Med 2003;253:169-180.

albumina, che è servita a ridurre – a nostro avviso ingiustificatamente – l’aspetto positivo del colesterolo...

Nello studio EPOCH-JAPAN, riteniamo che i dati abbiano subito una serie di **aggiustamenti per ottenere risultati** significativi, come abbiamo discusso nel Capitolo 2, Sezione 1. Se osserviamo da vicino la fig. 5-10, i gruppi di partecipanti i cui rapporti di rischio per la mortalità per malattia coronarica erano significativamente più alti sono solo piccoli gruppi. Inoltre, ci sono stati <10 decessi in ciascuno di questi gruppi...

Si noti inoltre che i rapporti di rischio per la mortalità da ictus non sono cambiati in modo significativo insieme ai valori di colesterolo negli uomini o nelle donne.

LE LINEE GUIDA JAS DEL 2012 NON FANNO MENZIONE DEGLI EFFETTI PROTETTIVI DEL COLESTEROLO SULL’ICTUS

Nella Sezione 3 del capitolo di sintesi di JASG2012 viene descritta la stratificazione (raggruppamento) del rischio assoluto, come delineato nella Sezione 1 di questo capitolo. Il rischio assoluto che JASG2012 ha scelto di utilizzare è stato il rischio di mortalità per malattia coronarica. JASG2012 spiega la decisione come segue: “Il National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III considera coloro il cui rischio di mortalità combinata per malattia coronarica e morbilità per infarto miocardico acuto non fatale è $\geq 20\%$ in 10 anni come gruppo ad alto rischio. D’altro canto, le linee guida in Europa considerano come gruppo ad alto rischio coloro il cui rischio di mortalità per malattia aterosclerotica (somma di malattia cerebrovascolare, malattia coronarica ecc.) è $\geq 5\%$.”

Considerando la **scarsità di prove sulla relazione tra ipercolesterolemia e disturbi cerebrovascolari** [in Giappone], abbiamo deciso che le presenti Linee guida considerano coloro il

cui rischio di mortalità per malattia coronarica è $\geq 2\%$ in 10 anni come il gruppo ad alto rischio...¹³⁹

Pertanto, il comitato di ricerca JASG2012 in realtà non ha descritto affatto la relazione tra colesterolo e mortalità per malattie cerebrovascolari. Tuttavia, la frase indicata in grassetto è assolutamente sbagliata, come discuteremo di seguito. Anche il database più importante su cui si basa JASG2012 (ovvero il database NIPPON DATA80) dispone di dati sufficienti sulla mortalità per ictus. I DATI NIPPON80 hanno dimostrato che **la mortalità dovuta a ictus tende ad essere bassa quando i livelli di colesterolo totale nel siero sono elevati**. È un dato di fatto, la mortalità per malattia cerebrovascolare è importante perché è stata superiore a quella per malattia coronarica (10,3% contro 6,6%, rispettivamente) nel 2010 in Giappone¹⁴⁰. La frase in grassetto sarebbe meglio se riformulata come segue: "Considerando che non esiste praticamente alcuna prova degli effetti deleteri dell'ipercolesterolemia sull'ictus nel suo insieme..." Se JASG2012 avesse presentato i dati per malattia coronarica e ictus combinati, allora sarebbe chiaro a tutti che in Giappone il colesterolo non è più il nemico come viene descritto...

Durante il follow-up, 271 partecipanti hanno sviluppato un ictus. I livelli di colesterolo LDL sono risultati positivamente associati al rischio di infarto aterotrombotico e di malattia coronarica, mentre i livelli di colesterolo LDL erano inversamente associati a ictus cardioembolico, sebbene il numero di casi fosse piccolo. JASG2012 non ha fatto menzione di questa associazione inversa dei livelli di colesterolo LDL con l'ictus cardioembolico.

¹³⁹ Japan Atherosclerosis Society ed. Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases, 2012. Issued from Japan Atherosclerosis Society, Tokyo, 2012.

¹⁴⁰ Health, Labour and Welfare Statistics Association. Book 1, Chapter 2 Population behavior. Journal of Health and Welfare Statistics. 2011/2012;58:45–69.

L'ULTIMA EDIZIONE DELLE LINEE GUIDA JAS (2012) PARTE II: ALTRI FATTORI DI RISCHIO OLTRE AL COLESTEROLO PER LA MALATTIA CORONARICA

Riepilogo: i livelli target per il colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (LDL) nelle linee guida JAS del 2012 (JASG2012) sono più rigorosi per i fumatori rispetto ai non fumatori. Questa raccomandazione deriva probabilmente dal presupposto che gli effetti deleteri del fumo sul cuore possano essere mitigati o annullati diminuendo i livelli di colesterolo. Tuttavia, non esiste alcuna evidenza clinica a sostegno di questa ipotesi. Inoltre, non è chiaro il motivo per cui JASG2012 fissa livelli target per il colesterolo nel caso delle donne, dato che il grafico del rischio assoluto di mortalità per malattia coronarica per le donne nello studio NIPPON DATA80, su cui JASG2012 fa molto affidamento, mostra che il colesterolo non è un fattore di rischio per la mortalità per malattia coronarica.

IL RISCHIO DEL FUMO PUÒ ESSERE RIDOTTO SOLO SMETTENDO DI FUMARE, NON ABBASSANDO I LIVELLI DI COLESTEROLO

Occupando mezza pagina, JASG2012 descrive il rischio del fumo nel capitolo 5, sezione 3 e include il seguente testo¹⁴¹ (p.46): *“Inoltre, è stato dimostrato che i livelli di colesterolo [lipoproteine ad alta densità] aumentavano fino ai livelli dei non fumatori dopo aver smesso di fumare¹⁴², e [quindi] il fumo influisce direttamente sul metabolismo dei lipidi”.*

La sezione continua affermando che il fumo aumenta ulteriormente i rischi di malattia coronarica incidente e di infarto

¹⁴¹ Japan Atherosclerosis Society ed. Japan Atherosclerosis Society (JAS) *Guidelines for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases*, 2012. Issued from Japan Atherosclerosis Society, Tokyo, 2012.

¹⁴² Maeda K, Noguchi Y, Fukui T: *The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis*. Prev Med 2003;37:283–290.

cerebrale se si ha anche la sindrome metabolica¹⁴³⁻¹⁴⁴. Tuttavia, non si fa menzione di una relazione additiva tra gli effetti del colesterolo LDL e del fumo sulle malattie cardiovascolari, nonostante si raccomandino livelli target più rigorosi per il colesterolo LDL per i fumatori rispetto ai non fumatori...

Come abbiamo discusso precedentemente, ci sono una serie di gravi carenze, principalmente perché nello studio derivato NIPPON DATA80¹⁴⁵ sono stati utilizzati troppi pochi decessi per malattia coronarica.

JASG2012 presumibilmente fornisce livelli target più rigorosi per i fumatori sulla base del presupposto che gli effetti deleteri del fumo sul cuore possono essere mitigati o annullati diminuendo i livelli di colesterolo. Tuttavia, sosteniamo che non esiste prova empirica che i fumatori dovrebbero avere obiettivi di livello di colesterolo LDL più rigorosi rispetto ai non fumatori. Inoltre, anche JASG2012 non fornisce citazioni a sostegno di questa raccomandazione. Sosteniamo invece che, se i pazienti sono fumatori, la cosa migliore da fare per ridurre il rischio di malattia coronarica incidente è smettere di fumare. Ridurre i livelli di colesterolo non è la risposta.

LE LINEE GUIDA JAS DEL 2012 FORNISCONO LIVELLI TARGET PER LE LIPOPROTEINE A BASSA DENSITÀ ANCHE PER LE DONNE

Riassumendo i risultati degli studi di coorte giapponesi che esaminano l'associazione tra livelli di colesterolo e malattia

¹⁴³ Iso H, Sato S, Kitamura A, Imano H, Kiyama M, Yamagishi K, et al: *Metabolic syndrome and the risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese men and women*. Stroke 2007;38:1744–1751.

¹⁴⁴ Higashiyama A, Okamura T, Ono Y, Watanabe M, Kokubo Y, Okayama A: *Risk of smoking and metabolic syndrome for incidence of cardiovascular disease—comparison of relative contribution in urban Japanese population: the Suita study*. Circ J 2009;73:2258–2263.

¹⁴⁵ NIPPON DATA80 Research Group: *Risk assessment chart for death from cardiovascular disease based on a 19-year follow-up study of a Japanese representative population*. Circ J 2006;70:1249–1255.

coronarica nelle donne¹⁴⁶⁻¹⁴⁷, appare evidente, nel complesso, che non esistono prove definitive a sostegno del fatto che l'ipercolesterolemia nelle donne sia un fattore di rischio per la malattia coronarica. Se ci concentriamo solo sulla mortalità per malattia coronarica, possiamo vedere che **il colesterolo non ha nulla a che fare con la mortalità per malattia coronarica**. Vediamo ancora una volta che non dobbiamo preoccuparci del colesterolo nelle donne...

Nel complesso, JASG2012 incoraggia i medici a prescrivere più agenti ipolipemizzanti e statine in particolare. Ma in alcune aree della medicina, il trattamento fa più male che bene, e noi crediamo che l'ipercolesterolemia sia proprio una di queste aree. Per le donne senza storia di malattie cardiovascolari, l'associazione tra livelli elevati di colesterolo e mortalità per malattia coronarica non è stata effettivamente stabilita. Sollevando questo problema, speriamo che la raccomandazione della JASG2012 di far ricevere a queste donne agenti ipolipemizzanti venga rivista e infine ritirata.

LE LINEE GUIDA JAS DEL 2012 STABILISCONO LIVELLI TARGET PIÙ RIGOROSI PER IL COLESTEROLO LEGATO ALLE LIPOPROTEINE A BASSA DENSITÀ CON L'ETÀ

La relazione tra età e aterosclerosi è descritta nel Capitolo 5, Sezione 4 di JASG2012 come segue: 'L'invecchiamento è un forte fattore di rischio per la malattia aterosclerotica non solo in Europa e negli Stati Uniti ma anche in Giappone... la mortalità e la morbilità della malattia aterosclerotica aumentano chiaramente a

¹⁴⁶ NIPPON DATA80 Research Group: *Risk assessment chart for death from cardiovascular disease based on a 19-year follow-up study of a Japanese representative population*. *Circ J* 2006;70:1249–1255.

¹⁴⁷ Sone H, Tanaka S, Imuro S, Ishibashi S, Oikawa S, Shimano H, et al: *Comparison of various lipid variables as predictors of coronary heart disease in Japanese men and women with type 2 diabetes: subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study*. *Diabetes Care* 2012;35: 1150–1157.

partire dall'età di 45 e 55 anni rispettivamente negli uomini e nelle donne.' Siamo d'accordo sul fatto che l'invecchiamento è un chiaro fattore di rischio per l'aterosclerosi. Tuttavia, JASG2012 non cita alcuna prova del motivo per cui fornisce livelli target di colesterolo più rigorosi per gli anziani che per i più giovani...

L'età non è affatto un fattore da considerare nel rendere più rigorosi gli obiettivi terapeutici relativi al livello di colesterolo.
È proprio il contrario.

Man mano che invecchiamo e diventiamo anziani, probabilmente avremo bisogno di aumentare i nostri livelli di colesterolo, poiché le persone con livelli di colesterolo alti hanno una longevità migliore rispetto a quelle con livelli di colesterolo bassi.

La Japan Society of Ningen Dock, una società per operatori sanitari incaricati dei controlli sanitari, ha pubblicato un rapporto preliminare sui valori di riferimento degli elementi valutati nei controlli sanitari¹⁴⁸; Il punto importante è che gli intervalli apparentemente sani dei valori di colesterolo LDL proposti dalla Japan Society of Ningen Dock sono molto più ampi di quelli forniti da JASG2012, e questi valori aumentano con l'età nel caso delle donne, il che è completamente opposto a quanto affermato nella JASG2012. Esiste anche la possibilità che questi valori di riferimento del colesterolo LDL siano leggermente inferiori a quanto dovrebbero essere...

¹⁴⁸ Watanabe K: *New reference ranges for basic examinations of health check-up; a megastudy with 1,500,000 subjects by Japan Society of Ningen Dock and National Federation of Health Insurance Societies.* available online at: <http://wwwningen-dock.jp/other/release> (accessed May 14, 2014, in Japanese).

L'ULTIMA EDIZIONE DELLE LINEE GUIDA JAS (2012) PARTE III: FARMACI E DIETE PER ABBASSARE IL COLESTEROLO

Riepilogo: lo studio più influente sulle statine in Giappone, il Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA) Study, sfortunatamente **presentava alcuni gravi difetti**. Ad esempio, è ora noto che la dieta raccomandata sia al gruppo con statina più dieta che al gruppo con sola dieta è dannosa, poiché contiene più acidi grassi trans e meno acidi grassi omega-3 e, di fatto, induce malattia coronarica!

Tuttavia, i partecipanti al controllo si sono attenuti alla dieta effettivamente dannosa (poiché questo era l'unico intervento importante loro raccomandato per ridurre il rischio di malattia coronarica) e hanno avuto una maggiore incidenza di malattia coronarica rispetto al gruppo statina più dieta. Anche **altri studi di intervento con statine erano viziati**. Tra questi, il Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT), lo studio più citato nelle linee guida JAS del 2012 (JASG2012), non aveva un proprio gruppo di controllo. JASG2012 lo ha citato come studio di coorte e non ha fatto menzione dell'aumento della mortalità per tutte le cause riscontrato da J-LIT nei partecipanti i cui livelli di colesterolo erano notevolmente diminuiti. In Giappone **non è stato dimostrato che una dieta ricca di acidi grassi saturi sia dannosa – in realtà è vero il contrario** – ma JASG2012 raccomanda una dieta a basso contenuto di acidi grassi saturi. Chiudiamo il capitolo discutendo se le prove attualmente disponibili supportano questa raccomandazione.

GRAVI DIFETTI NELLO STUDIO MEGA

Lo studio MEGA, spesso considerato lo studio sulle statine più influente in Giappone, è stato progettato come uno studio prospettico randomizzato. Tuttavia, la randomizzazione sembra

essere stata interrotta a causa di una **violazione del protocollo**. Secondo l'indice JASG2012¹⁴⁹, queste linee guida citano lo studio MEGA nove volte, rendendolo il terzo studio più citato dopo J-LIT.¹⁵⁰ Lo studio MEGA è essenzialmente l'unico studio clinico con un gruppo di controllo apparentemente valido (valido solo per metà, però, come discusso di seguito) a cui fa riferimento JASG2012. Di conseguenza, lo studio MEGA riveste un grande significato in qualsiasi discussione su JASG2012 e merita uno sguardo attento a tutti gli aspetti...

I partecipanti sono stati randomizzati al trattamento con la sola dieta (n = 3.966) o alla dieta più statina pravastatina (10-20 mg/giorno, n = 3.866). Il periodo di follow-up era inizialmente previsto per 5 anni, ma *“sulla base delle raccomandazioni del comitato di monitoraggio dei dati e della sicurezza, lo studio è stato continuato per altri 5 anni per aumentare il numero di eventi”*¹⁵¹. Ciò significa che il comitato ha ritenuto che ci fossero troppo pochi eventi per ottenere risultati significativi: questa estensione dello studio, a nostro avviso, è una chiara violazione del protocollo. Ai partecipanti di entrambi i gruppi è stato consigliato di seguire la dieta StepOne del National Cholesterol

¹⁴⁹ Japan Atherosclerosis Society ed. Japan Atherosclerosis Society (JAS) *Guidelines for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases*, 2012. Issued from Japan Atherosclerosis Society, Tokyo, 2012.

¹⁵⁰ Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, et al: *Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia*. Circ J 2002;66:1087–1095.

¹⁵¹ Nakamura H. et al. *Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial*. Lancet 2006;368:1155–1163..

Education Program¹⁵² compilata negli Stati Uniti¹⁵³. Nel solo gruppo che seguiva la dieta, l'intervento prevedeva il rispetto della dieta StepOne per tutto il periodo di studio...

I risultati dello studio MEGA, a una prima occhiata, mostrano che ci sono meno eventi di malattia coronarica nel gruppo dieta più pravastatina rispetto al gruppo solo dieta, ma questo non è il quadro esatto quando guardiamo lo studio più da vicino.

Innanzitutto, un controllo della matematica solleva alcune domande...

Sfortunatamente, inoltre, la dieta consigliata secondo la mentalità dell'epoca non era adeguata dal punto di vista nutrizionale per la prevenzione della malattia coronarica. **Il burro è stato sostituito con la margarina contenente molto acido linoleico e/o acidi grassi trans**, ed è stato evitato il pesce grasso a causa dell'alto contenuto di colesterolo. In effetti, **questa dieta induceva la malattia coronarica**. I partecipanti al gruppo dieta più pravastatina, tuttavia, non si sono attenuti alla dieta perché sapevano già che i loro livelli di colesterolo stavano diminuendo e probabilmente hanno attribuito questo alla statina. Questo è uno dei motivi della minore incidenza di malattia coronarica nel gruppo trattato con pravastatina...

Non ci è chiaro perché i dettagli su questi pazienti affetti da cancro esclusi non siano stati riportati e perché sia stato necessario escluderli dall'analisi.

Sembrirebbe, quindi, che ci siano **poche prove reali dell'efficacia della pravastatina riportate dallo studio MEGA**

¹⁵² Questa dieta non era popolare al di fuori dello studio tra il pubblico in generale e nemmeno tra i medici e i dietisti partecipanti allo studio. In breve, l'educazione alimentare fornita nello studio MEGA consisteva nella restrizione calorica (25–30 kcal/kg di peso corporeo, 105–125 J/kg di peso corporeo), apporto calorico dai grassi tra il 20–25%, restrizione dell'apporto di colesterolo inferiore a 300 mg/giorno e un aumento dell'assunzione di acidi grassi polinsaturi (in concreto, acido linoleico) piuttosto che di acidi saturi. Si consigliava di sostituire il burro con la margarina e di evitare il pesce grasso perché ricco di colesterolo.

¹⁵³ National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP II). Washington, DC: US Department of Health and Human Services, 1993.

dati, ad esempio, i problemi con il protocollo di studio, la dieta inadeguata raccomandata e la probabile interruzione della randomizzazione. Purtroppo, JASG2012 ha considerato i risultati dello studio MEGA come la prova più importante affinché i pazienti con dislipidemia ricevano un trattamento con statine e, in definitiva, questo significa che anche JASG2012 **non ha prove concrete per raccomandare le statine.**

LE LINEE GUIDA JAS DEL 2012 CITANO J-LIT, UNO STUDIO DI INTERVENTO, COME STUDIO DI COORTE

J-LIT, comprese le sue sottoanalisi, è citato 13 volte in JASG2012, rendendolo lo studio più citato secondo l'indice JASG2012¹⁵⁴⁻¹⁵⁵. Come indicato dal nome, J-LIT era uno studio di intervento standard. Tuttavia, JASG2012 ha utilizzato i suoi dati riferendosi ad esso solo come una sorta di studio di coorte. J-LIT, il più grande studio sulle statine mai condotto in Giappone, è stato uno studio nazionale (di coorte) della durata di 6 anni su 47.294 pazienti di età compresa tra 35 e 70 anni che avevano livelli di colesterolo totale sierico ≥ 220 mg/dl. Tutti i pazienti sono stati trattati con simvastatina in aperto (5-10 mg/die). Lo scopo dello studio era di determinare la relazione tra la comparsa di malattia coronarica e le concentrazioni sieriche di lipidi durante il trattamento con simvastatina a basso dosaggio. Una figura mostra la mortalità relativa dovuta a tutte le cause, cancro, malattie cardiache e altre malattie cardiovascolari in 41.801 partecipanti senza storia di malattia coronarica. Poiché tutti i partecipanti sono stati trattati con simvastatina, non è appropriato estrapolare questi risultati alla

¹⁵⁴ Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, et al: *Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia*. Circ J 2002;66:1087–1095.

¹⁵⁵ Matsuzawa Y, Itakura H, Kita T, et al: *Design and baseline characteristics of a cohort study in Japanese patients with hypercholesterolemia: the Japan lipid intervention trial (JLIT)*. Curr Ther Res 2000;61:219–243.

popolazione generale che non assume alcun agente ipolipemizzante. Tuttavia, JASG2012 ha utilizzato i dati provenienti dalle analisi dei sottogruppi in questa coorte per indicare il rischio posto da alti livelli di colesterolo in individui con diabete, individui con una storia familiare di malattia coronarica e individui anziani.

Utilizzando i dati di un'altra analisi di sottogruppo in questa coorte, JASG2012 afferma che il rischio relativo di infarto cerebrale nelle donne con livelli di colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL) ≥ 160 mg/dl è due volte più alto rispetto alle donne con Livelli di colesterolo LDL <120 mg/dl. Queste dichiarazioni in JASG2012 basate sulle analisi del sottogruppo J-LIT indicano quanto poche prove avessero a disposizione gli autori di JASG2012.

La percentuale di pazienti con ipercolesterolemia familiare nella coorte di prevenzione primaria era del 2,5%¹⁵⁶, ovvero >12 volte superiore rispetto alla popolazione generale...

Come descritto sopra, questa "coorte" era composta dal 2,5% di pazienti con ipercolesterolemia familiare...

I risultati di J-LIT sono stati utilizzati anche da un produttore di statine nella sua letteratura promozionale...

La figura originale (pannello A per i partecipanti di età <65 anni e pannello B per quelli di età compresa tra 65 e 70 anni) è una sorta di versione modificata della fig. 7-2 in quanto il colesterolo totale è stato cambiato in colesterolo LDL. Ciò che è importante notare è che la brochure presenta solo la parte più impressionante dell'intera figura originale¹⁵⁷ e così facendo esagera la relazione tra colesterolo e incidenza di malattia coronarica. La figura sembra mostrare una differenza di 10 volte nell'incidenza di malattia

¹⁵⁶ Matsuzawa Y, Itakura H, Kita T, et al: *Design and baseline characteristics of a cohort study in Japanese patients with hypercholesterolemia: the Japan lipid intervention trial (JLIT)*. Curr Ther Res 2000;61:219–243.

¹⁵⁷ Horiuchi H, Kita T, Mabuchi H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, et al: *Primary cardiovascular events and serum lipid levels in elderly Japanese with hypercholesterolemia undergoing 6-year simvastatin treatment: a subanalysis of the Japan lipid intervention trial*. J Am Geriatr Soc 2004;52:1981-1987.

coronarica tra i gruppi con colesterolo LDL più alto e più basso. Ciò che troviamo più preoccupante è che il volantino è stato prodotto sotto la supervisione del caporedattore di JASG2012.

DIFETTI IN ALTRI STUDI DI INTERVENTO GIAPPONESI

IL PATE TRIAL

Il problema che incontriamo maggiormente con gli studi di intervento giapponesi è l'**assenza di gruppi di controllo** validi. Inoltre, negli studi a lungo termine **non vengono adottate procedure in doppio cieco**. Uno di questi esempi è lo studio Pravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly (PATE), che ha valutato l'efficacia della pravastatina in una popolazione anziana¹⁵⁸...

Poiché lo studio non era in doppio cieco, l'incidenza significativamente più bassa nel gruppo a dose standard rispetto al gruppo a dose bassa deve essere interpretato con cautela...

Sebbene gli autori dello studio abbiano eseguito analisi di sottogruppi molto complicate, a nostro avviso il valore dei risultati è limitato perché queste analisi di sottogruppi includevano casi con angina pectoris.

Lo studio KLIS

Menzioniamo questo studio perché i comitati della Japan Atherosclerosis Society responsabili della creazione delle linee guida hanno fatto riferimento ai risultati delle analisi dei sottogruppi di KLIS alcune volte in passato, inclusa una volta in JASG2012. Tuttavia, nutriamo **una serie di preoccupazioni circa la solidità dei suoi risultati...**

¹⁵⁸ Ito H, Ouchi Y, Ohashi Y, Saito Y, Ishikawa T, Nakamura H, et al: *A comparison of low versus standard dose pravastatin therapy for the prevention of cardiovascular events in the elderly: the pravastatin anti-atherosclerosis trial in the elderly (PATE)*. J Atheroscler Thromb 2001;8:33–44.

IL MUSASHI-AMI TRIAL

Lo studio Multicenter Study for Aggressive Lipid-lowering Strategy by HMG-CoA Reduttasi Inhibitors in Patients with Acute Myocardial Infarction (MUSASHI-AMI)¹⁵⁹ è un tipico esempio di studio di intervento giapponese che presentava **punti deboli**...

La campagna anti-colesterolo non funziona in Giappone: la maggior parte dei casi di IMA si è verificata nel cosiddetto range normolipidemico. I dati sulla mortalità per tutte le cause nei due gruppi non sono disponibili.

GLI ACIDI GRASSI SATURI DOVREBBERO ESSERE RIDOTTI?

Le raccomandazioni per l'assunzione di lipidi descritte nella sezione sulla dieta del capitolo 7 di JASG2012¹⁶⁰ possono essere riassunte come segue: ridurre l'assunzione di acidi grassi saturi (SFA), colesterolo e acidi grassi trans e aumentare l'assunzione di omega-3 acidi grassi nel pesce. Ma esistono prove attendibili a sostegno della riduzione dell'assunzione di acidi grassi saturi nella popolazione giapponese? La risposta è no'. I ricercatori giapponesi **non sono mai riusciti a ridurre la malattia coronarica limitando l'assunzione di acidi grassi saturi**. Questa nozione è più o meno applicabile in tutto il mondo¹⁶¹... È molto probabile che non esistano studi di intervento affidabili che indichino la necessità di ridurre gli acidi grassi saturi.

¹⁵⁹ Sakamoto T, Kojima S, Ogawa H, Shimomura H, Kimura K, Ogata Y, et al: *Effects of early statin treatment on symptomatic heart failure and ischemic events after acute myocardial infarction in Japanese*. Am J Cardiol 2006;97: 1165–1171.

¹⁶⁰ Japan Atherosclerosis Society ed. Japan Atherosclerosis Society (JAS) *Guidelines for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases*, 2012. Issued from Japan Atherosclerosis Society, Tokyo, 2012 (in Japanese).

¹⁶¹ Hamazaki T, Okuyama H: *The Japan Society for Lipid Nutrition recommends to reduce the intake of linoleic acid. A review and critique of the scientific evidence*. World Rev Nutr Diet 2003;92:109–132.

Inoltre, esiste la possibilità che non siano stati riportati dati importanti provenienti da alcuni studi di intervento, dati che potrebbero contraddire l'idea secondo cui la sostituzione degli acidi grassi saturi con acidi grassi polinsaturi fa bene al cuore, soprattutto nel caso della sostituzione selettiva dell'acido linoleico. Ad esempio, Ramsden et al.¹⁶² hanno recentemente rivalutato il Sydney Diet Heart Study condotto tra il 1966 e il 1973 con dati nuovi e hanno aggiornato una meta-analisi sull'efficacia di tale sostituzione...

La meta-analisi aggiornata di Ramsden e colleghi sugli studi di intervento sull'acido linoleico non ha mostrato alcuna evidenza di beneficio cardiovascolare e **la sostituzione selettiva degli acidi grassi saturi con acido linoleico potrebbe addirittura essere un fattore di rischio per morte per malattia coronarica**¹⁶³...

È stato osservato che l'assunzione di acidi grassi saturi era significativamente inversamente associata alla mortalità per ictus totale. **Non è stato riscontrato che le malattie cardiache siano associate all'assunzione di acidi grassi saturi...**

Sono state osservate associazioni inverse significative tra l'assunzione di acidi grassi saturi e l'ictus totale.

Secondo il rapporto, è stata osservata un'associazione positiva tra l'assunzione di acidi grassi saturi e infarto del miocardio principalmente negli uomini...

Sembrirebbe che gli autori di questo rapporto fossero titubanti nel dimostrare la sicurezza dell'assunzione di acidi grassi saturi...

Successivamente, vorremmo menzionare uno studio epidemiologico prospettico di 14 anni (in media) condotto da Iso

¹⁶² Ramsden CE, Zamora D, Leelarthaeapin B, Majchrzak-Hong SF, Faurot KR, Suchindran CM, et al: *Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis*. BMJ 2013;346:e8707.

¹⁶³ Ramsden CE, Zamora D, Leelarthaeapin B, Majchrzak-Hong SF, Faurot KR, Suchindran CM, et al: *Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis*. BMJ 2013;346:e8707.

et al. che si è concluso nel 1997 in Giappone ed è stato pubblicato nel 2003¹⁶⁴. Il loro studio offre un supporto ragionevole per l'assunzione di acidi grassi saturi, assunzione che non dovrebbe essere evitata soprattutto per la prevenzione dell'emorragia cerebrale...

Questa sezione ha posto la questione se l'assunzione di acidi grassi saturi debba essere ridotta nella popolazione giapponese e abbiamo fornito prove a sostegno della nostra risposta secondo cui non dovrebbe...

Pertanto, l'idea che dovremmo limitare l'assunzione di proteine e grassi animali, in favore di acidi grassi essenziali, ha perso le sue basi scientifiche. Inoltre, a differenza del JASG2012, i dati provenienti dal Giappone indicano che **dovremmo effettivamente aumentare la nostra assunzione di acidi grassi saturi**.

Concludiamo sottolineando che il consumo di acidi grassi saturi e l'incidenza di infarto cerebrale erano inversamente associati anche in uno degli studi più famosi, il Framingham Heart Study¹⁶⁵, dove gli uomini americani di mezza età avevano un maggiore apporto di grassi animali rispetto al cittadino giapponese medio.

L'ULTIMA EDIZIONE DELLE LINEE GUIDA JAS (2012) PARTE IV: GLI EFFETTI AVVERSI DELLE STATINE

Riepilogo: Le descrizioni degli effetti avversi dei farmaci ipolipemizzanti, in particolare delle statine, sono molto limitate nelle linee guida JAS del 2012 (JASG2012) e non sono migliorate rispetto a quelle delle precedenti linee guida del 2008 (JASG2008). **Importanti effetti avversi che coinvolgono il**

¹⁶⁴ Iso H, Sato S, Kitamura A, Naito Y, Shimamoto T, Komachi Y: *Fat and protein intakes and risk of intraparenchymal hemorrhage among middle-aged Japanese*. Am J Epidemiol 2003;157:32–39.

¹⁶⁵ Gillman MW, Cupples LA, Millen BE, Ellison RC, Wolf PA: *Inverse association of dietary fat with development of ischemic stroke in men*. JAMA 1997;278:2145–2150.

sistema nervoso, anche se si verificano raramente, **non sono menzionati in JASG2012. Né lo è la cancerogenicità o la diabetogenicità delle statine**. Recentemente è stato riportato che il cancro al seno aumenta più del doppio dopo 10 anni di somministrazione di statine rispetto al non utilizzo tra i partecipanti con una storia di soli livelli elevati di colesterolo. **Altri effetti avversi delle statine comprendono teratogenicità, riduzione del piacere sessuale, neuropatia periferica, cataratta, disturbi muscoloscheletrici e disfunzione epatica**.

LE LINEE GUIDA JAS DEL 2012 CONTENGONO DESCRIZIONI LIMITATE DEGLI EFFETTI AVVERSI DEI FARMACI IPOLIPEMIZZANTI

In JASG2012, il titolo del capitolo 7B è "Metodo di trattamento B, trattamento farmacologico" e le caratteristiche e i criteri di selezione dei vari farmaci sono elencati nella sezione 3. Il primo paragrafo del capitolo afferma: "*...per quanto riguarda il dosaggio concreto, l'assicurazione sanitaria e la sicurezza [di vari farmaci per la dislipidemia], si prega di fare riferimento alla "Guida al trattamento per la dislipidemia 2008", un'altra pubblicazione JAS*. Ciò suggerirebbe che i membri del comitato JASG2012 non hanno considerato nuove informazioni importanti erano stati pubblicati sulla sicurezza dei farmaci o sugli effetti collaterali durante il periodo di 4 anni tra le linee guida del 2008 e del 2012. Tuttavia, questo chiaramente non è il caso, come discuteremo di seguito. Gli autori di JASG2008 hanno descritto gli effetti collaterali degli agenti ipolipemizzanti solo in 1,3 pagine e quelle per la rabdomiolisi in 1 pagina. Quello che segue in corsivo è il nostro riassunto dei punti importanti riportati nella descrizione di 1,3 pagine:

Gli effetti collaterali che richiedono particolare attenzione sono presentati nella tabella 10-2. (C'è solo una riga per le statine in quella tabella: Statine – rabdomiolisi, sintomi gastrointestinali, disturbi epatici, ecc.)

La maggior parte di questi effetti collaterali sono lievi e reversibili. Un possibile effetto collaterale grave è la rhabdomiolisi (i cui dettagli sono presentati nella pagina successiva). Statine e fibrati inducono questo effetto collaterale più spesso nei pazienti con problemi renali. La prescrizione contemporanea di fibrati e statine è controindicata nei pazienti con patologie renali.

La maggior parte delle statine liposolubili vengono metabolizzate attraverso il citocromo P450 (CYP), pertanto è necessario prestare cautela quando inibitori o concorrenti (dei CYP) vengono utilizzati insieme (con le statine). (I concorrenti metabolici per i CYP delle statine sono elencati nella tabella 10-3 di questa sezione sugli effetti collaterali in JASG2008.)

Fibrati e statine sono controindicati nelle donne in gravidanza. (Il carattere in grassetto è scritto in rosso nell'originale.)

La descrizione degli effetti collaterali delle statine è similmente piuttosto limitata in JASG2012 (Capitolo 7B). Oltre a fare riferimento alle precedenti linee guida del 2008 sopra richiamate, nella parte relativa alle statine si legge:

Come effetti collaterali si notano disfunzione epatica, sintomi simili a miopatia con aumento dei valori di CPK o stanchezza e molto raramente come effetti collaterali sono stati segnalati rhabdomiolisi caratterizzata da un aumento della mioglobina nel sangue e nelle urine. Questo rischio aumenta con la prescrizione contemporanea di fibrati, derivati dell'acido nicotinico, ciclosporina, eritromicina, ecc.

Inoltre, la teratogenicità [associata alle statine] è stata sospettata nei casi in cui le statine venivano assunte durante la fase iniziale della gravidanza¹⁶⁶. Di conseguenza, si ritiene che le statine non debbano essere prescritte a coloro che stanno pianificando una gravidanza o, inutile dirlo, alle donne nella fase iniziale della

¹⁶⁶ Edison RJ, Muenke M: Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure. N Engl J Med 2004;350:1579–1582.

gravidanza.' (Questa menzione della gravidanza non è scritta in rosso.)

Quindi possiamo vedere che c'è poca differenza tra i due gruppi di linee guida sugli effetti collaterali delle statine, nonostante un periodo di 4 anni tra la loro pubblicazione... Inoltre, è molto probabile che siano cancerogeni.

LA NATURA CANCEROGENA DELLE STATINE

Esistono prove crescenti della cancerogenicità delle statine...

Gli attuali utilizzatori di statine con ≥ 10 anni di utilizzo avevano un rischio due volte più elevato di cancro al seno rispetto ai controlli¹⁶⁷.

C'è stato un numero maggiore di casi di cancro al seno tra i partecipanti che erano utilizzatori attuali con ≥ 10 anni di uso di statine. La carcinogenesi delle statine per il carcinoma mammario in questo studio era dipendente dal tempo...

In Giappone, Iwata et al.¹⁶⁸ hanno anche mostrato una relazione tra statine e cancro, riportando un aumento dell'OR per neoplasie linfoidi con l'uso di statine (principalmente pravastatina)...

Alcuni studi clinici hanno indicato la natura cancerogena delle statine...

Quando si considera la relazione tra statine e sviluppo del cancro, abbiamo alcuni ulteriori punti di prova. Gli esperimenti sugli animali che dimostrano la carcinogenesi delle statine hanno risultati paragonabili agli studi clinici ed epidemiologici che riportano una relazione positiva. Newman et al. hanno determinato la cancerogenesi dei farmaci ipolipemizzanti nei roditori analizzando i dati disponibili nel Physicians' Desk

¹⁶⁷ McDougall JA, Malone KE, Daling JR, Cushing-Haugen KL, Porter PL, Li CI: *Long-term statin use and risk of ductal and lobular breast cancer among women 55 to 74 years of age*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013;22: 1529–1537.

¹⁶⁸ Iwata H, Matsuo K, Hara S, Takeuchi K, Aoyama T, Murashige N, et al: *Use of hydroxy-methyl-glutaryl coenzyme A reductase inhibitors is associated with risk of lymphoid malignancies*. Cancer Sci 2006;97:133–138.

Reference (PDR) e nel suo Supplemento A¹⁶⁹. Vari tumori si sono verificati nei roditori trattati con lovastatina, pravastatina, simvastatina e fluvastatina (le statine recenti non erano disponibili prima del 1994, quando fu pubblicato il PDR) e gli effetti della loro esposizione non erano marcatamente diversi da quelli riscontrati nell'uomo...

Ciò evidenzia fin troppo chiaramente che la somministrazione di statine deve essere affrontata con cautela in modo che medici e pazienti non possano pentirsi del loro uso più avanti nella vita.

STATINE E DISTURBI DEL SISTEMA NERVOSO

NEUROPATIA PERIFERICA

Sebbene la polineuropatia idiopatica non sia una malattia comune, alcuni risultati suggeriscono che un numero molto elevato di utilizzatori di statine a lungo termine potrebbe soffrire di polineuropatia lieve.¹⁷⁰

DISTURBI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE SIMILI ALLA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

Utilizzando Vigibase, il database del Programma dell'OMS per il monitoraggio internazionale dei farmaci, sono state riassunte le segnalazioni di un numero sproporzionato di lesioni dei motoneuroni superiori¹⁷¹. Su un totale di 172 rapporti sulla sicurezza di casi individuali relativi a lesioni dei motoneuroni superiori, 43 erano correlati alle statine, 40 di questi sono stati ulteriormente studiati. Tutti i casi tranne 1 sono stati segnalati

¹⁶⁹ Newman TB, Hulley SB: *Carcinogenicity of lipid-lowering drugs*. JAMA 1996;275:55–60.

¹⁷⁰ Gaist D, Jeppesen U, Andersen M, Garcia Rodriguez LA, Hallas J, Sindrup SH. *Statins and risk of polyneuropathy: a case-control study*. Neurology 2002;58:1333–1337.

¹⁷¹ Edwards IR, Star K, Kiuru A: *Statins, neuromuscular degenerative disease and an amyotrophic lateral sclerosis-like syndrome: an analysis of individual case safety reports from vigibase*. Drug Saf 2007;30:515–525.

come sclerosi laterale amiotrofica (SLA). Una statina è stata l'unico farmaco sospetto segnalato in 34 delle 40 segnalazioni.

PIACERE SESSUALE DIMINUITO

Più di 1.000 adulti con alti livelli di colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL) senza malattie cardiache sono stati assegnati in modo casuale a un gruppo con statine (simvastatina e pravastatina) o a un gruppo placebo e sono stati seguiti per 6 mesi. I pazienti che hanno assunto simvastatina hanno avuto la maggiore riduzione del colesterolo LDL, ma gli uomini di quel sottogruppo hanno sperimentato una riduzione di quasi il 50% del piacere sessuale durante il periodo di studio¹⁷²⁻¹⁷³. Le donne stavano un po' meglio...

Perché le statine potrebbero compromettere il piacere sessuale? L'ormone sessuale testosterone è composto da colesterolo, la cui sintesi negli organi genitali e nelle ghiandole surrenali è ridotta dalle statine. La risposta è probabilmente così semplice. Inoltre, il piacere sessuale dipende fortemente dalle funzioni del sistema nervoso periferico e centrale. Il danno al sistema periferico causato dalle statine è stato brevemente descritto... Ma che dire del cervello? Le statine liposolubili penetrano nel cervello e possono ridurre i livelli di substrato per la sintesi degli ormoni steroidei¹⁷⁴. Inoltre, anche gli ormoni sessuali vengono sintetizzati

¹⁷² Elias M: *Statin study: lower cholesterol, diminished joy of sex linked*. USA Today. March 5, 2009.

¹⁷³ Golomb BAB, White HL, Criqui MH, Dimsdale JE: *Statins reduce orgasm: results from the UCSD statin study*. Abstract Book, 67th Annual Scientific Meeting (March 4–7, 2009). American Psychosomatic Society 2009;57:Abstract 1621.

¹⁷⁴ Saheki A, Terasaki T, Tamai I, Tsuji A: *In vivo and in vitro blood-brain barrier transport of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors*. Pharm Res 1994;11:305–311.

nel cervello¹⁷⁵. Quindi è del tutto possibile che le statine riducano il piacere sessuale anche nel cervello.

COMPROMISSIONE DELLA MEMORIA

Un caso piuttosto scioccante riportato nel 2006 evidenzia i pericoli che le statine rappresentano per la funzione della memoria¹⁷⁶... Nel 2014, le informazioni sulla salute dei consumatori pubblicate dalla FDA hanno avvertito che “i rapporti sulla perdita di memoria, l’oblio e la confusione riguardano tutti i prodotti a base di statine e tutti i gruppi di età”¹⁷⁷.

Quindi, in che modo le statine deteriorano la memoria? Il cervello contiene quasi il 25% di tutto il colesterolo non esterificato presente nel corpo, il che significa che la concentrazione di colesterolo non esterificato nel cervello è circa 15 volte quella degli altri organi. Anche se si stima che l’emivita della maggior parte del colesterolo sia di almeno 5 anni, si ritiene che il tasso di ricambio del colesterolo non esterificato, non integrato nelle membrane cellulari, sia molto più breve. E questa breve svolta significa che le frazioni di colesterolo sono pronte per l’importante sintesi degli ormoni steroidei. Probabilmente a causa delle esigenze strutturali di colesterolo del cervello (poiché **il colesterolo è la singola molecola più abbondante nelle membrane cellulari**) e delle sue esigenze funzionali di colesterolo (per la sintesi degli ormoni steroidei), il cervello sintetizza tutto il colesterolo da solo senza dipendere da altri organi. (inclusa la madre durante lo sviluppo fetale) (vedere

¹⁷⁵ Kawato S: Role of androgen in the elderly. *Modulation of synaptic plasticity by brainsynthesized androgens*. Clin Calcium 2013;23: 1141–1150. (in Japanese with English abstract).

¹⁷⁶ Graveline D: *Lipitor, thief of memory. Statin drugs and the misguided war on cholesterol*. Duane Graveline, 2006.

¹⁷⁷ FDA expands advice on statin risks.

Available online at: [http://www.fda.gov/downloads/forconsumers/consumerupdates/ucm293705.pdf#search='fda+statin+memory+ warning'](http://www.fda.gov/downloads/forconsumers/consumerupdates/ucm293705.pdf#search='fda+statin+memory+warning') (accessed May 16, 2014).

Björkhem et al. per una revisione¹⁷⁸). Recentemente, si è scoperto che **gli ormoni sessuali sono sintetizzati nell'ippocampo – il centro della memoria** – e svolgono un ruolo importante nella memoria¹⁷⁹. Le riduzioni indotte dalle statine nella quantità di colesterolo disponibile per la sintesi ormonale nell'ippocampo e per la sintesi della membrana cellulare in tutto il cervello probabilmente deteriorano la funzione della memoria.

TERATOGENICITÀ ASSOCIATA ALLE STATINE

L'esposizione alle **statine** durante la **gravidanza** può causare **gravi difetti del sistema nervoso centrale, anomalie degli arti e disturbi riproduttivi**¹⁸⁰. Il **colesterolo è necessario per la formazione della guaina mielinica**, e infatti la proteina sonic hedgehog¹⁸¹, che svolge un ruolo cruciale nell'organogenesi¹⁸², richiede una modificazione covalente con il colesterolo, e qualsiasi compromissione di questo processo può portare al monoftalmo. Nei neuroni ippocampali postnatali e adulti, la proteina hedgehog è coinvolta nella determinazione delle dimensioni, dell'ultrastruttura e della funzione del terminale presinaptico nei neuroni ippocampali¹⁸³.

¹⁷⁸ Björkhem I, Meaney S: *Brain cholesterol: long secret life behind a barrier*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:806–815.

¹⁷⁹ Kawato S: *Role of androgen in the elderly. Modulation of synaptic plasticity by brainsynthesized androgens*. *Clin Calcium* 2013;23: 1141–1150.

¹⁸⁰ Edison RJ, Muenke M: *Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure*. *N Engl J Med* 2004;350:1579–1582.

¹⁸¹ La proteina Sonic Hedgehog (SHH) prende il nome dal personaggio del videogioco Sonic the Hedgehog. Questa molecola di segnalazione è fondamentale nella regolazione della morfogenesi embrionale in tutti gli animali. SHH controlla l'organogenesi e l'organizzazione del sistema nervoso centrale, degli arti, delle dita e di molte altre parti del corpo.

¹⁸² Ming JE, Roessler E, Muenke M: *Human developmental disorders and the Sonic hedgehog pathway*. *Mol Med Today* 1998;4:343349.

¹⁸³ Mitchell N, Petralia RS, Currier DG, Wang YX, Kim A, Mattson MP, et al: *Sonic hedgehog regulates presynaptic terminal size, ultrastructure and function in hippocampal neurons*. *J Cell Sci* 2012;125:4207–4213.

ALTRE DISFUNZIONI D'ORGANO CAUSATE DALLE STATINE

DISORDINI MUSCOLO-SCHELETRICI

Uno degli effetti avversi più importanti delle statine, vale a dire i disturbi muscolari. Questo tipo di effetto avverso è probabilmente il più importante da discutere in termini di prevenzione delle malattie cardiovascolari perché, se il danno muscoloscheletrico riduce l'esercizio fisico in coloro che cercano di prevenire tale malattia, le statine in realtà hanno esattamente l'effetto opposto di quello previsto. Riteniamo che **i pazienti trattati con statine debbano presentare un danno muscolare considerevole**. Lo affermiamo visti i risultati, ad esempio, di uno studio su atleti professionisti con ipercolesterolemia familiare che hanno ricevuto statine¹⁸⁴. Circa l'80% di loro non tollerava il trattamento con statine a causa di problemi muscolari. Poiché tutti i partecipanti erano atleti di alto livello e molto concentrati sulla condizione dei loro muscoli, è probabile che abbiano prontamente individuato problemi muscolari, suggerendo una sottostima di questo effetto collaterale da parte della popolazione generale in trattamento con statine a causa di una minore attenzione focalizzata sulla condizione muscolare...

È probabile che le statine danneggino non solo i muscoli, ma anche le articolazioni e il tessuto connettivo¹⁸⁵...

¹⁸⁴ Sinzinger H, O'Grady J: *Professional athletes suffering from familial hypercholesterolaemia rarely tolerate statin treatment because of muscular problems*. Br J Clin Pharmacol 2004; 57:525–528.

¹⁸⁵ Mansi I, Frei CR, Pugh MJ, Makris U, Mortensen EM: *Statins and musculoskeletal conditions, arthropathies, and injuries*. JAMA Intern Med 2013;173:1–10.

Golomb et al. hanno condotto uno studio controllato randomizzato per verificare se le statine peggiorassero l'affaticamento e/o l'energia da sforzo¹⁸⁶...

Hanno scoperto che l'energia e l'affaticamento da sforzo peggiorano significativamente durante il trattamento con tutte le statine rispetto al placebo...

Le donne sono state colpite in modo sproporzionato... Questi effetti avversi sono esagerati e riducono decisamente l'esercizio intrapreso.

CATARATTA

Leuschen et al. hanno confrontato retrospettivamente i rischi di sviluppo di cataratta in una coorte di utilizzatori e non utilizzatori di statine¹⁸⁷... L'incidenza di cataratta era più elevata negli utilizzatori...

Si ritiene che il colesterolo alto sia un fattore di rischio per la cataratta; tuttavia, non è così, e probabilmente è vero il contrario¹⁸⁸. Infatti, **la membrana del cristallino contiene il più alto contenuto di colesterolo di qualsiasi altra membrana conosciuta**¹⁸⁹...

Studi clinici hanno dimostrato effetti dannosi delle statine per la cataratta. Di solito ci vuole molto tempo perché la cataratta si sviluppi – tra 10 e 20 anni – quindi studi clinici della durata di 5-6 anni non sarebbero comunque in grado di determinare se ci fossero effetti deleteri delle statine in caso di cataratta.

¹⁸⁶ Golomb BA, Evans MA, Dimsdale JE, White HL: *Effects of statins on energy and fatigue with exertion: results from a randomized controlled trial*. Arch Intern Med 2012;172:1180-1182.

¹⁸⁷ Leuschen J, Mortensen EM, Frei CR, Mansi EA, Panday V, Mansi I: *Association of statin use with cataracts: a propensity score-matched analysis*. JAMA Ophthalmol 2013; 131: 1427-1434.

¹⁸⁸ Cenedella RJ: *Cholesterol and cataracts*. Surv Ophthalmol 1996;40:320-337.

¹⁸⁹ Cenedella RJ: *Cholesterol and cataracts*. Surv Ophthalmol 1996;40:320-337.

Infine, negli esperimenti con i cani, dosaggi di varie statine sufficientemente elevati da ridurre i livelli di colesterolo nel siero dal 40% al 60% hanno portato allo sviluppo di opacità lenticolare sottocapsulare¹⁹⁰.

DISFUNZIONE EPATICA

Quasi tutti i farmaci inducono disfunzione epatica come effetto collaterale, ma la disfunzione epatica indotta dalle statine ha un significato speciale... **Livelli elevati di colesterolo sono benefici in caso di gravi malattie del fegato. Se il danno epatico causato dalle statine è grave**, i livelli di colesterolo possono essere marcatamente ridotti da un effetto cumulativo, vale a dire, dalla riduzione della sintesi del colesterolo attraverso l'effetto farmacologico primario delle statine e dal danno epatico, che diminuisce anche la sintesi del colesterolo, come effetto collaterale. E questo effetto cumulativo potrebbe avviare un circolo vizioso. Di conseguenza, la disfunzione epatica causata dalle statine non è così semplice come la disfunzione epatica indotta da altri tipi di farmaci.

LE STATINE SONO EFFICACI NELLA PREVENZIONE DELLA MALATTIA CORONARICA NEL DIABETE MELLITO DI TIPO 2 IN GIAPPONE, COME RACCOMANDANO LE LINEE GUIDA JAS DEL 2012?

Riepilogo: Le Linee Guida JAS del 2012 (JASG2012) raccomandano il controllo più rigoroso del colesterolo nei pazienti con diabete per la prevenzione primaria della malattia coronarica e l'uso di statine per questo scopo, nonostante il fatto che **le statine aumentano i livelli ematici di glucosio e di emoglobina glicata (HbA1c) e aumentano il diabete incidente. Le statine**

¹⁹⁰ Gerson RJ, MacDonald JS, Alberts AW, Chen J, Yudkovitz JB, Greenspan MD, et al: *On the etiology of subcapsular lenticular opacities produced in dogs receiving HMG-CoA reductase inhibitors.* Exp Eye Res 1990;50:6578.

compromettono la tolleranza al glucosio attraverso (1) disintegrando la massa lipidica in cui sono localizzati i recettori dell'insulina e dove il colesterolo si arricchisce, (2) danneggiando il sistema muscolo-scheletrico e di conseguenza diminuendo il consumo di glucosio, e (3) danneggiando i mitocondri riducendo la sintesi degli importanti componenti mitocondriali eme A e CoQ. Riducono anche alcuni altri importanti componenti cellulari. In questo modo, le statine possono danneggiare qualsiasi cellula contenente mitocondri. Recenti studi clinici non sono riusciti a dimostrare alcun beneficio delle statine per i pazienti con diabete.

CONTESTO DELLA RELAZIONE TRA DIABETE E IPERCOLESTEROLEMIA

Le statine aumentano i livelli di glucosio nel sangue e di emoglobina glicata (HbA1c)¹⁹¹⁻¹⁹². Nel 2012, una descrizione in tal senso è diventata obbligatoria nei foglietti illustrativi delle statine nei paesi occidentali¹⁹³: le agenzie di somministrazione dei farmaci nei paesi occidentali non hanno vietato del tutto le statine per i pazienti con diabete poiché hanno accettato l'argomentazione avanzata dagli esperti di statine secondo cui questi svantaggi delle statine (cioè il deterioramento del metabolismo del glucosio) erano controbilanciati dai loro benefici per la prevenzione della malattia coronarica. Tuttavia, noi sosteniamo che, sebbene le statine abbassino i livelli di colesterolo, non prevengono la malattia coronarica, come

¹⁹¹ Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al: *Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein*. N Engl J Med 2008;359:2195-2207.

¹⁹² Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, Breazna A, Arsenault BJ, Wun CC, et al: *Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials*. J Am Coll Cardiol 2011;57:1535-1545.

¹⁹³ Food and Drug Administration: FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. Available on line at: <http://www.fdagov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm> (accessed April 21, 2014). 2012.

affermato nelle “Linee guida sul colesterolo per la longevità, 2010” della Japan Society for Lipid Nutrition¹⁹⁴.

INNANZITUTTO, LE STATINE AUMENTANO L’INCIDENZA DEL DIABETE

Numerosi studi hanno dimostrato che, tra i vari svantaggi delle statine, queste aumentano l’incidenza del diabete.

In un’analisi di tre studi di intervento - TNT, IDEAL e SPARCLE - Waters et al. hanno concluso che il trattamento con atorvastatina ad alte dosi era associato ad un aumento del rischio di nuova insorgenza di **diabete di tipo 2**¹⁹⁵...

In uno studio di coorte retrospettivo eseguito utilizzando un database irlandese¹⁹⁶, su 1.235.671 individui, 239.628 sono stati trattati con statine tra gennaio 2002 e gennaio 2007 e 38.503 sono stati trattati con farmaci antidiabetici. L’uso delle statine è stato associato ad un aumento del rischio di diabete trattato di nuova insorgenza...

Allo stesso modo, un altro studio basato sulla popolazione, condotto in Ontario, Canada, ha trovato una possibile associazione tra statine ad alta potenza, in particolare atorvastatina e simvastatina, e un aumento del rischio di nuova insorgenza di diabete¹⁹⁷.

¹⁹⁴ Okuyama H, Hamazaki T, Ogushi Y, *Guidelines-setting members. (Japan Society for Lipid Nutrition ed.) Cholesterol guidelines for longevity*, 2010. Chunichi-shuppansha, Nagoya-city, 2010.

¹⁹⁵ Waters D.D., et al: *Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials*. J Am Coll Cardiol 2011;57:1535– 1545.

¹⁹⁶ Zaharan NL, Williams D, Bennett K: *Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population*. Br J Clin Pharmacol 2013;75:1118–1124.

¹⁹⁷ Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM: *Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study*. BMJ 2013;346:f2610.

COME LE STATINE DETERIORANO IL METABOLISMO DEL GLUCOSIO

Oltre all'aumento del diabete con le statine, le statine sono associate alla compromissione della tolleranza al glucosio. Questa menomazione può essere considerata sotto tre aspetti. Innanzitutto, i livelli di colesterolo della membrana mitocondriale, che è uno dei componenti più importanti della membrana, vengono abbassati dalle statine. Qualsiasi diminuzione dei livelli di colesterolo nelle zattere lipidiche ricche di colesterolo sulle membrane plasmatiche può influire negativamente sull'integrità delle zattere e su queste zattere sono localizzati i recettori dell'insulina. In secondo luogo, è molto probabile che le statine riducano la forza muscolare e la tolleranza all'esercizio. Infatti, è stato recentemente segnalato che le statine danneggiano non solo i muscoli, ma anche le articolazioni (vedi Capitolo 8). Questi disturbi alla fine riducono il consumo energetico e deteriorano la tolleranza al glucosio. Il terzo punto riguarda gli intermedi prenilici, la cui produzione è inibita dalle statine...

L'idrogeno estratto dai carboidrati e dagli acidi grassi che ingeriamo viene separato in un protone (H^+) ed un elettrone (e^-) all'interno dei mitocondri. L'elettrone viene trasferito all'ossigeno attraverso il Complesso I o II, CoQ, Complesso III, citocromo c e infine Complesso IV. L'acqua viene sintetizzata con un protone che ritorna attraverso l'adenosina trifosfato sintasi.

L'eme A, un componente importante del Complesso IV, e il CoQ sono sintetizzati da intermedi prenilici. In questo senso **le statine sono considerate tossine per i mitocondri** e quindi colpiscono ogni tipo di tessuto ad eccezione dei globuli rossi maturi che sono privi di mitocondri. Senza mitocondri sani, il glucosio non può essere metabolizzato normalmente.

In alcuni studi clinici sono stati segnalati un peggioramento della tolleranza al glucosio e un aumento della resistenza all'insulina...

Uno studio molto recente ha esaminato gli effetti della simvastatina sul muscolo scheletrico umano¹⁹⁸.

La tolleranza al glucosio e il contenuto di CoQ10 nel muscolo scheletrico, la densità mitocondriale e la capacità di fosforilazione ossidativa mitocondriale sono stati misurati in 10 pazienti con livelli elevati di colesterolo, i pazienti trattati con simvastatina presentavano una ridotta tolleranza al glucosio e un ridotto indice di sensibilità all'insulina. Lo studio mitocondriale ha rivelato che il contenuto di CoQ10 era ridotto tra i due gruppi, mentre il contenuto mitocondriale era simile. La capacità di fosforilazione ossidativa era significativamente ridotta nei pazienti rispetto ai controlli.

I BENEFICI DELLE STATINE SUPERANO IL RISCHIO DI INSORGENZA DEL DIABETE?

Prima di poter rispondere alla domanda principale posta in questo capitolo: le statine sono efficaci nel prevenire la malattia coronarica nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 in Giappone, come raccomanda JASG2012? – dobbiamo prima rispondere se i benefici dell'uso delle statine nei pazienti con dislipidemia superano i rischi di diabete incidente. Nel nostro tentativo di rispondere a questa domanda, dobbiamo esaminare la situazione relativa alla prescrizione di statine in questa popolazione di pazienti prima e dopo la scoperta di uno scandalo nell'industria farmaceutica.

Verso la fine del XX secolo, l'industria farmaceutica iniziò a esercitare un forte controllo sulla valutazione dei suoi farmaci soggetti a prescrizione, pagando per intero le sperimentazioni cliniche e supportando tutti gli aspetti del lavoro, compresa la logistica, la raccolta e l'analisi dei dati e persino la scrittura

¹⁹⁸ Larsen S, Stride N, Hey-Mogensen M, Hansen CN, Bang LE, Bundgaard H, et al: *Simvastatin effects on skeletal muscle: relation to decreased mitochondrial function and glucose intolerance*. J Am Coll Cardiol 2013;61:44–53.

fantasma¹⁹⁹. Di conseguenza, nella letteratura medica si sono succedute manipolazioni dei dati e dichiarazioni fuorvianti e/o false, compreso l'occultamento dei risultati. Lo scandalo Vioxx ha provocato un cambiamento. Nel 2004, Merck ha ritirato dal mercato il farmaco Vioxx (rofecoxib, un inibitore della COX2) a causa delle preoccupazioni sull'aumento dei rischi di infarto e ictus; tuttavia, l'azienda lo aveva mantenuto sul mercato anche se molto probabilmente era a conoscenza di questi rischi da 5 anni. Nell'accordo raggiunto, Merck ha accettato di pagare 4,85 miliardi di dollari²⁰⁰...

Dopo il 2004 nessuno degli studi condotti è stato in grado di dimostrare l'efficacia dei farmaci ipolipemizzanti farmaci ad eccezione dello studio JUPITER, che è stato, tuttavia, pesantemente criticato in una rivalutazione da parte di de Lorgeril et al.²⁰¹. Inoltre, sebbene alcune meta-analisi e ri-analisi abbiano concluso che le statine esercitano effetti positivi sul cuore o su altri organi, purtroppo si sono basate su dati provenienti da studi clinici condotti prima del 2004, quando era possibile che le aziende farmaceutiche distorcessero questi studi in un modo o nell'altro. Le aziende farmaceutiche hanno tuttavia continuato ad esercitare influenza, spingendo Marcia Angell, ex redattrice del New England Journal of Medicine, a scrivere nel 2008: "I medici non possono più fare affidamento sulla letteratura medica per informazioni valide e affidabili"²⁰² e Peter Gøtzsche nel suo recente libro 'Deadly Medicines and Organised Crime' per smascherare quanto

¹⁹⁹ Ross JS, Hill KP, Egilman DS, Krumholz HM: *Guest authorship and ghostwriting in publications related to rofecoxib: a case study of industry documents from rofecoxib litigation*. JAMA 2008;299:1800–1812.

²⁰⁰ Reuters (New York). *Merck agrees to pay \$4.85 billion in Vioxx settlement*. Available on line at: <https://www.reuters.com/article/idUSL09297266/>

²⁰¹ de Lorgeril M, Salen P, Abramson J, Dodin S, Hamazaki T, Kostucki W, et al: *Cholesterol lowering, cardiovascular diseases, and the rosuvastatin-JUPITER controversy: a critical reappraisal*. Arch Intern Med 2010;170:10321036.

²⁰² Angell M: *Industry-sponsored clinical research: a broken system*. JAMA 2008;300:1069–1071.

le grandi aziende farmaceutiche abbiano corrotto il sistema sanitario²⁰³...

Non sembrano esserci prove evidenti che l'assunzione di statine conferisca un beneficio complessivo dato il rischio di diabete incidente...

Per riassumere, date le prove presentate sopra, i benefici delle statine probabilmente non superano il rischio di diabete incidente.

RISPONDERE ALLA DOMANDA PRINCIPALE POSTA IN QUESTO CAPITOLO

Quindi, le statine sono effettivamente efficaci per prevenire la malattia coronarica nel diabete mellito di tipo 2 in Giappone, come raccomandano le linee guida JAS del 2012? La risposta purtroppo è "No"...

Riteniamo infatti che l'uso delle statine sia controindicato nei pazienti con diabete di tipo 2.

IPERTRIGLICERIDEMIA E BASSI LIVELLI DI COLESTEROLO LEGATO ALLE LIPOPROTEINE AD ALTA DENSITÀ: SONO BERSAGLI TERAPEUTICI?

Riepilogo: esaminando cinque pubblicazioni citate nelle linee guida JAS del 2012 (JASG2012) come prova degli effetti deleteri di elevati livelli di trigliceridi sulla malattia coronarica in Giappone, eravamo preoccupati di trovare importanti punti deboli in ciascuna delle pubblicazioni studi e che nessuno dei dati è stato aggiustato per il consumo di acidi grassi omega-3, che diminuisce sia i livelli di trigliceridi sierici che l'incidenza di malattia coronarica. Né i dati sono stati aggiustati per l'assunzione di zucchero o l'esercizio fisico. Due pubblicazioni citate in JASG2012 sugli effetti deleteri di alti livelli di trigliceridi sugli esiti di salute in caso di ictus erano

²⁰³ Gøtzsche PC: *Deadly medicines and organised crime*. Radcliffe Publishing Ltd, London, 2013.

similmente imperfette, senza alcun aggiustamento per importanti fattori legati allo stile di vita, e di conseguenza non si dovrebbe fare affidamento su di esse per contribuire a produrre linee guida per il trattamento. Il fattore più importante che determina sia i livelli di colesterolo delle lipoproteine ad alta densità (HDL) sia l'esito cardiovascolare è l'esercizio fisico. JASG2012 elenca i risultati di sei pubblicazioni come prova degli effetti deleteri di un basso colesterolo HDL sulle malattie cardiovascolari, ma nessuno è stato corretto per l'esercizio. Concludiamo, quindi, che non esistono dati validi sugli effetti deleteri dell'ipertrigliceridemia o del basso colesterolo HDL sulle malattie cardiovascolari nella popolazione giapponese.

IPERTRIGLICERIDEMIA: DOVREBBE ESSERE TRATTATA PER PREVENIRE LA MALATTIA CORONARICA?

L'ipertrigliceridemia è un obiettivo terapeutico in JASG2012²⁰⁴, con l'obiettivo terapeutico indicato come <150 mg/dl nel Capitolo 1 delle linee guida e gli effetti deleteri dell'ipertrigliceridemia sulla malattia coronarica brevemente descritti nel Capitolo 3. Qui, valutiamo quanto sia valida la nozione degli effetti deleteri dell'ipertrigliceridemia sulla malattia coronarica in Giappone, come stabilito in JASG2012. Se escludiamo i risultati degli studi esteri citati dalle linee guida, solo cinque studi condotti con partecipanti giapponesi sono presentati nel Capitolo 3 a sostegno di tale nozione²⁰⁵⁻²⁰⁶ ...

²⁰⁴ Japan Atherosclerosis Society ed. Japan Atherosclerosis Society (JAS) *Guidelines for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases, 2012*. Issued from Japan Atherosclerosis Society, Tokyo, 2012

²⁰⁵ Kukita H, Hiwada K: *The meanings of hypertriglyceridemia in epidemiology of coronary arteriosclerosis* (translated by the present authors). *Ther Res* 1993;14:551–558 (in Japanese).

²⁰⁶ Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Nishimura K, et al: *A revised definition of the metabolic syndrome predicts coronary artery disease and ischemic stroke after adjusting for low density lipoprotein cholesterol in a 13-year cohort study of Japanese: the Suita study*. *Atherosclerosis* 2011;217: 201–206.

Dalla nostra discussione finora sembrerebbe che le prove presentate in JASG2012 per il trattamento dell'ipertrigliceridemia, almeno nel caso della prevenzione della malattia coronarica, siano deboli. Diamo ora un'occhiata alle linee guida sull'ipertrigliceridemia per prevenire l'ictus prima di trarre conclusioni definitive sul fatto che l'ipertrigliceridemia debba essere un obiettivo terapeutico in Giappone.

IPERTRIGLICERIDEMIA: DOVREBBE ESSERE TRATTATA PER PREVENIRE L'ICTUS?

Secondo il capitolo 3 di JASG2012, "Ci sono anche molti rapporti che indicano che l'ipertrigliceridemia è un fattore di rischio per l'infarto cerebrale, sebbene la sua associazione sia più debole di quella con la malattia coronarica". Diamo un'occhiata alle prove dietro questa affermazione. JASG2012 cita solo due studi epidemiologici che coinvolgono solo partecipanti giapponesi²⁰⁷⁻²⁰⁸...

L'ictus è stato scarsamente associato all'ipertrigliceridemia, senza che sia stata riscontrata alcuna associazione significativa nelle donne. Lo studio Suita **non ha mostrato alcuna associazione significativa tra ictus ischemico e ipertrigliceridemia** in termini di un significativo rapporto di rischio²⁰⁹...

²⁰⁷ Noda H, Iso H, Saito I, Konishi M, Inoue M, Tsugane S: *The impact of the metabolic syndrome and its components on the incidence of ischemic heart disease and stroke: the Japan public health center-based study*. Hypertens Res 2009;32:289–298.

²⁰⁸ Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Miyamoto Y, et al: *Triglycerides and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort: the Suita study*. Atherosclerosis 2010;209:290–294.

²⁰⁹ Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Nishimura K, et al: *A revised definition of the metabolic syndrome predicts coronary artery disease and ischemic stroke after adjusting for low density lipoprotein cholesterol in a 13-year cohort study of Japanese: the Suita study*. Atherosclerosis 2011;217: 201–206.

Non è stata riscontrata alcuna associazione tra trigliceridi o colesterolo non-HDL con incidenza di ictus totale, emorragia intracerebrale o emorragia subaracnoidea in entrambi i sessi.

Nel loro insieme, i risultati discussi in questa sezione non costituiscono dati validi a sostegno degli effetti deleteri dell'ipertrigliceridemia sulle malattie cardiovascolari...

Le morti per polmonite nelle donne e le morti per malattie cerebrovascolari in entrambi i sessi sono quasi inesistenti nei gruppi con livelli di trigliceridi più alti. Questi risultati sono coerenti con l'idea che **elevati livelli sierici di lipidi sono utili per sopravvivere alle infezioni e all'ictus.**

Dalle prove presentate, concludiamo che non esistono prove robuste attualmente disponibili per raccomandare di ridurre i livelli di trigliceridi al di sotto di 150 mg/dl nella popolazione...

COSA SIGNIFICANO BASSI LIVELLI DI COLESTEROLO LIPOPROTEICO AD ALTA DENSITÀ?

Bassi livelli di colesterolo HDL sono anche un obiettivo per il trattamento della dislipidemia nello studio JASG2012. Le linee guida citano otto studi epidemiologici giapponesi²¹⁰⁻²¹¹⁻²¹² per sottolineare una relazione inversa tra i livelli di colesterolo HDL e malattia coronarica. (Omettiamo di menzionare due rapporti sulle

²¹⁰ Noda H, Iso H, Saito I, Konishi M, Inoue M, Tsugane S: *The impact of the metabolic syndrome and its components on the incidence of ischemic heart disease and stroke: the Japan public health center-based study.* Hypertens Res 2009;32:289–298.

²¹¹ Mabuchi H, Kita T, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, et al: *Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease: secondary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT).* Circ J 2002;66:1096–1100.

²¹² Yokokawa H, Yasumura S, Tanno K, Ohsawa M, Onoda T, Itai K, et al: *Serum low-density lipoprotein to high-density lipoprotein ratio as a predictor of future acute myocardial infarction among men in a 2.7-year cohort study of a Japanese northern rural population.* J Atheroscler Thromb 2011;18:89–98.

“coorti”²¹³⁻²¹⁴ da ulteriori discussioni, perché i partecipanti di entrambi stavano tutti assumendo simvastatina.) Nel paragrafo successivo, discuteremo i numerosi problemi con questi rimanenti sei studi epidemiologici. Per farla breve, nessuno dei sei studi era sufficientemente robusto da indicare associazioni significative tra i livelli sierici di colesterolo HDL e l'incidenza o la mortalità della malattia coronarica...

In primo luogo, il rapporto di Okamura et al. sugli studi NIPPON DATA90 e ND90 ha sorprendentemente mostrato un'associazione non significativa tra i livelli di colesterolo HDL e la mortalità per malattia coronarica²¹⁵. In secondo luogo, uno studio era solo uno studio caso-controllo²¹⁶, e gli studi caso-controllo non dovrebbero essere utilizzati come linee guida perché sono molto meno affidabili degli studi prospettici. Il terzo studio non includeva affatto le donne²¹⁷. E l'ultimo studio, che includeva donne, in realtà non ha trovato alcuna associazione significativa tra i livelli di colesterolo HDL e la mortalità per malattia coronarica

²¹³ Mabuchi H, Kita T, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, et al: *Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease: secondary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT)*. *Circ J* 2002;66:1096–1100.

²¹⁴ Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, et al: *Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia*. *Circ J* 2002;66:1087–1095.

²¹⁵ Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Okayama A, Ueshima H: *The inverse relationship between serum high-density lipoprotein cholesterol level and all-cause mortality in a 9.6-year follow-up study in the Japanese general population*. *Atherosclerosis* 2006;184:143–150.

²¹⁶ Maruyama K, Hirobe K, Noda H, Iso H, Dohi S, Terai T, et al: *Associations between blood lipid profiles and risk of myocardial infarction among Japanese male workers: 3M Study*. *J Atheroscler Thromb* 2009;16:714–721.

²¹⁷ Kitamura A, Iso H, Naito Y, Iida M, Konishi M, Folsom AR, et al: *High-density lipoprotein cholesterol and premature coronary heart disease in urban Japanese men*. *Circulation* 1994;89:2533–2539.

nelle donne²¹⁸. Sebbene gli ultimi due studi abbiano riportato un'associazione significativa tra i livelli di colesterolo HDL e la malattia coronarica incidente negli uomini²¹⁹⁻²²⁰, noi sosteniamo che questi risultati non sono affidabili perché i calcoli statistici non tengono conto dell'esercizio fisico.

È interessante notare che ci sono prove che il colesterolo HDL sia semplicemente un indicatore surrogato dello stile di vita. La somministrazione di inibitori della proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo (CETP), che servono ad aumentare il colesterolo HDL oltre il 100%, non ha mostrato alcun effetto benefico: i primi risultati dello studio ILLUMINATE con torcetrapib, il primo inibitore della CETP, in realtà hanno mostrato un aumento della mortalità per tutte le cause²²¹. Un altro inibitore della CETP, dalcetrapib, non ha mostrato benefici nei pazienti che avevano recentemente subito un evento di sindrome coronarica acuta²²².

²¹⁸ Noda H, Iso H, Saito I, Konishi M, Inoue M, Tsugane S: *The impact of the metabolic syndrome and its components on the incidence of ischemic heart disease and stroke: the Japan public health center-based study*. *Hypertens Res* 2009;32:289–298.

²¹⁹ Noda H, Iso H, Saito I, Konishi M, Inoue M, Tsugane S: *The impact of the metabolic syndrome and its components on the incidence of ischemic heart disease and stroke: the Japan public health center-based study*. *Hypertens Res* 2009;32:289–298.

²²⁰ Kitamura A, Iso H, Naito Y, Iida M, Konishi M, Folsom AR, et al: *High-density lipoprotein cholesterol and premature coronary heart disease in urban Japanese men*. *Circulation* 1994;89:2533–2539.

²²¹ Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, et al: *Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events*. *N Engl J Med* 2007;357:2109–2122.

²²² Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al: *Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome*. *N Engl J Med* 2012;367:2089–2099.

COLESTEROLO LEGATO ALLE LIPOPROTEINE AD ALTA DENSITÀ E MORTALITÀ PER TUTTE LE CAUSE NEL RAPPORTO DI OKAMURA ET AL. (ND90)

Il rapporto di Okamura et al. sullo studio ND90²²³ è descritto in JASG2012 nel capitolo 3, sezione 3²²⁴, dove vengono fornite quattro brevi dichiarazioni riassuntive, una delle quali recita "l'incidenza della malattia coronarica aumenta con la diminuzione del colesterolo HDL". Nel testo di quella sezione, lo studio ND90 è spiegato come segue: "nell'arco di 9,6 anni di follow-up, il colesterolo HDL era significativamente inversamente correlato non solo con la mortalità per tutte le cause ma anche con la mortalità per ictus". Questa descrizione è strana perché il tema della sezione è malattia coronarica, non mortalità per tutte le cause o ictus. Per quanto ne sappiamo, questo esempio è l'unica descrizione della mortalità per tutte le cause nella JASG2012. Questa descrizione sull'associazione tra colesterolo HDL e mortalità per tutte le cause ci sembra indicare che i membri di JASG2012 non sono stati in grado di trovare alcuna associazione positiva tra i livelli di colesterolo totale o LDL e mortalità per tutte le cause. Come abbiamo accennato proprio all'inizio di questo numero supplementare, in realtà è vero il contrario.

GUIDA AL TRATTAMENTO DELLA DISLIPIDEMIA DELLA JAPAN ATHEROSCLEROSIS SOCIETY (2013)

Passando ad un altro tema, lo spazio assegnato agli effetti collaterali delle statine è molto limitato nelle linee guida del 2013.

²²³ Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Okayama A, Ueshima H: *The inverse relationship between serum high-density lipoprotein cholesterol level and all-cause mortality in a 9.6-year follow-up study in the Japanese general population.* *Atherosclerosis* 2006;184:143–150.

²²⁴ Japan Atherosclerosis Society ed. *Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases*, 2012. Issued from Japan Atherosclerosis Society, Tokyo, 2012 (in Japanese).

Inoltre, non raccomandano l'immediata cessazione dell'uso delle statine quando i livelli di creatina chinasi (CK) aumentano di 2-5 volte rispetto al limite superiore della norma... Il trattamento con statine per la dislipidemia dovrebbe essere considerato con maggiore attenzione nella popolazione giapponese, in particolare in quelli con sintomi muscolari e/o livelli di CK più alti del normale.

EFFETTI COLLATERALI DEI FARMACI IPOLIPEMIZZANTI, COME LE STATINE

La guida al trattamento del 2013 indica gli effetti collaterali delle statine²²⁵. L'elenco è sufficientemente breve per descrivere qui: rabdomiolisi, sintomi simili alla miopatia come mialgia, stanchezza, disfunzione epatica, deterioramento cognitivo, aumento dei livelli di glucosio nel sangue a digiuno e di emoglobina glicata (HbA1c), polmonite interstiziale, ecc...

In diverse pagine della guida, la rabdomiolisi viene esaminata separatamente. Lì, la rabdomiolisi è definita come un sintomo muscolare con un aumento di oltre 10 volte rispetto al limite superiore dei livelli normali di creatina chinasi, livelli aumentati di creatinina sierica e urine tipicamente marrone scuro con mioglobulina. Tuttavia, la guida si concentra nel sottolineare che la rabdomiolisi è un effetto collaterale molto raro, indicando la sua incidenza pari a zero nella serie di studi J-LIT, sebbene gli studi non siano effettivamente citati nella guida. per la nostra critica agli studi J-LIT) – e sostanzialmente trascura di menzionare i sintomi legati ai muscoli con un aumento da 2 a 9 volte rispetto al limite superiore dei normali valori di creatina chinasi sierica. Le ultime frasi dell'ultimo paragrafo della sezione intitolata "Cos'è la rabdomiolisi?" sono le seguenti:

²²⁵ Teramoto T, et al: (Japan Atherosclerosis Society ed). *Treatment Guide for Dyslipidemia to Prevent Atherosclerotic Diseases*, 2013. Japan Atherosclerosis Society, Tokyo, 2013.

“In effetti ci sono casi asintomatici in cui i livelli di creatina chinasi aumentano da 3 a 10 volte rispetto al limite superiore; quando la creatina chinasi aumenta a ≥ 10 volte il limite superiore, considerare innanzitutto [la possibilità di] questo effetto collaterale [rabbdomiolisi] e interrompere i farmaci; quindi, i valori creatina chinasi dovrebbero essere monitorati. L'esercizio muscolare può aumentare notevolmente la creatina chinasi; quindi, nel caso di un aumento da 2 a 5 volte della creatina chinasi oltre il limite superiore della norma, è possibile che [il sintomo] non sia necessariamente dovuto alla rabbdomiolisi ed è necessario un attento follow-up”.

La nostra preoccupazione qui è che queste ultime due frasi non incoraggiano chiaramente i medici a interrompere la terapia con statine quando i pazienti presentano prove di effetti collaterali muscolari correlati alle statine. Come possono essere gestiti in sicurezza i pazienti con valori di creatina chinasi quasi 10 volte (o anche 5 volte) superiori al limite superiore della norma dopo la somministrazione di statine? Preferiremmo invece vedere una chiara affermazione che se eventuali sintomi muscolari e/o incrementi della creatina chinasi sono superiori ai limiti normali, i farmaci dovrebbero essere sospesi perché tale situazione è anormale. Riteniamo che la raccomandazione contenuta in qualsiasi guida al trattamento dovrebbe essere così semplice.

CONCLUSIONI

Utilizzando dati provenienti in gran parte dal Giappone, dove l'aspettativa di vita media è la più lunga del mondo da decenni, abbiamo cercato di dimostrare che il colesterolo non è un nemico ma un amico. Negli studi di coorte è stato molto spesso dimostrato che la popolazione giapponese generale con elevati livelli di colesterolo totale – o con elevati livelli di colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL) – ha una bassa mortalità per tutte le cause. Che dire della malattia più rilevante per quanto riguarda il colesterolo, la malattia coronarica? Alcuni studi epidemiologici hanno trovato un'associazione tra livelli elevati di colesterolo e mortalità per malattia coronarica negli uomini giapponesi. Nelle donne giapponesi, tuttavia, questa associazione è stata riscontrata in un solo studio, lo studio NIPPON DATA80 con un follow-up di 17,3 anni. In effetti, altri studi hanno dimostrato che la mortalità per malattia coronarica nelle donne giapponesi non è affatto correlata ai livelli di colesterolo o addirittura ha un'associazione inversa con i livelli di colesterolo...

I livelli di colesterolo hanno anche qualche associazione con cancro, infezioni e malattie del fegato: i soggetti con livelli elevati di colesterolo hanno un'incidenza e un tasso di mortalità inferiori per queste malattie. Per quanto riguarda specificamente le malattie del fegato, se i livelli di colesterolo sono sufficientemente alti, non si sviluppano malattie epatiche gravi...

Nonostante i numerosi risultati positivi sul colesterolo che abbiamo esaminato e riaffermato in questo numero supplementare, abbiamo dimostrato che le prove su cui si è basata la Japan Atherosclerosis Society (JAS) nella creazione delle linee guida sono, sfortunatamente, molto deboli...

Altre questioni importanti che abbiamo sollevato includono una descrizione eccessivamente breve degli effetti collaterali delle statine sia nella JASG2012 che nella più recente pubblicazione Japan Atherosclerosis Society Treatment Guide for Dyslipidemia

(2013), il mancato riconoscimento dei trigliceridi come fattore di rischio per la malattia cerebrovascolare e la continua raccomandazione di utilizzare statine per controllare i livelli di colesterolo. Sulla base delle prove che abbiamo presentato in questo numero, crediamo che sia giunto il momento di cambiare paradigma nel modo in cui vediamo e trattiamo il colesterolo...

Il nostro fervente desiderio è che, attraverso questo numero supplementare, le persone possano vedere che l'ipotesi del colesterolo si basa su dati molto deboli – e talvolta dati notevolmente distorti. Infatti, molti studi condotti in Giappone dimostrano che il colesterolo svolge un ruolo molto positivo per la salute. Ci auguriamo che la società giapponese per l'aterosclerosi (JAS), e le autorità governative che si sottomettono alle sue raccomandazioni, si muovano verso il riconoscimento del colesterolo come un amico e non come un nemico. Nel frattempo, continueremo a spingere per l'accettazione dell'ipotesi anti-colesterolo, per invertire quello che consideriamo il più grande errore commesso dalla scienza medica nel secolo scorso.

Prima edizione: Marradi (FI) - Luglio 2024

Autore: Dott. Martino Giorgini
Grafica e impaginazione: Ser-Vis srl

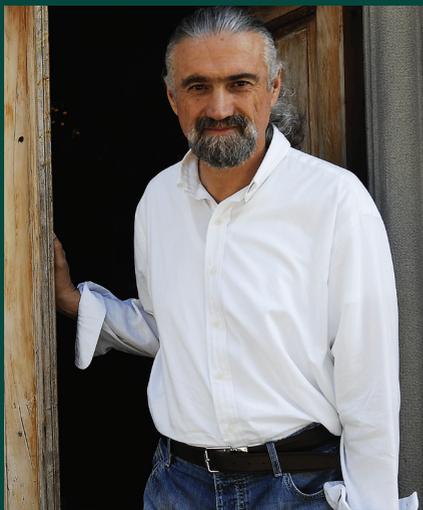


ELITTO EDIZIONI

Loc. Val della Meta, 4
50034 Marradi (FI)
Tel. 800.911.939 • Fax 800.910.329

www.drgiorgini.it
e-mail: consumatori@drgiorgini.com

Le informazioni contenute nel presente libro hanno solo fine informativo e vogliono essere il risultato di una revisione. Per qualsiasi disturbo o malattia è necessario rivolgersi al proprio medico.



Martino Giorgini nasce a Castiglione di Cervia (RA) il 31 ottobre 1950, chimico, biologo (Laurea conseguita nel 1974 presso l'Università degli Studi di Bologna), erborista, ricercatore e imprenditore.

Nel 1977 fonda la Vis Medicatrix Naturae®, azienda leader nella produzione di integratori alimentari a base di piante officinali, con sede a Marradi (FI) sull'Appennino Toscano (500 m s.l.m.).

La sua filosofia, trasfusa anche nella propria attività imprenditoriale, è fondata sulla Forza Guaritrice della Natura.