

## Salute

# Caccia al colesterolo

Il **nemico numero uno del cuore** non sempre è causato da uno stile di vita disordinato, ma può avere una componente genetica. Per la quale un **nuovo tipo di farmaci** sta cambiando l'approccio terapeutico | **Gianna Milano**

**T**UTTO SEMBRAVA NORMALE. Andrea S., 46 anni, faceva ogni giorno attività fisica, correva, giocava a tennis, andava in palestra. Non esagerava mai con il cibo. E si sapeva controllare anche quando usciva con gli amici. Che potesse avere il colesterolo alto non l'avrebbe mai sospettato, finché un giorno il medico di base, per scrupolo, gli prescrisse un esame del sangue. «Il mio valore di colesterolo, come confermarono esami successivi, era il doppio rispetto a quello di una persona sana. Il problema aveva probabilmente una componente genetica. Lo stile di vita non c'entrava. Mi vennero prescritte delle pillole. Per l'esattezza delle statine», racconta Andrea. Farmaci tra i più venduti al mondo negli ultimi trent'anni (ce ne sono svariate in commercio e si contano a milioni le persone che ne fanno uso) le statine riducono il livello di colesterolo nel sangue e, secondo recenti linee guida, una persona anche con livelli normali di colesterolo dovrebbe prenderne se ha più del 7,5% di probabilità (sale al 10% per il National Institute for health and Care anglosassone) di avere un infarto o un ictus nell'arco di 10 anni. Nei paesi occidentali le malattie cardiovascolari causano il 25% delle morti e il colesterolo (molecola di grasso che il fegato sintetizza) da anni si ritiene sia il nemico numero uno del cuore: più è elevata la sua concentrazione nel sangue e maggiore il rischio di andare incontro a malattie cardiache e ictus.

Che il colesterolo sia da tenere sotto controllo, specie quello cattivo o Ldl (dal nome della proteina a bassa densità, low density lipoprotein) - è ormai un mantra. Ma a volte può succedere, come nel caso di Andrea, che né gli interventi sullo stile di vita né il ricorso alle statine riescano ad abbassare il colesterolo. Nelle ipercolesterolemie familiari, con basi genetiche, può essere



difficile. In aiuto di queste persone è di recente entrata in scena una nuova generazione di farmaci, gli inibitori della proteina Pcsk9: anticorpi monoclonali (evolocumab e alirocumab) in grado sia di far diminuire i livelli di colesterolo nell'immediato, sia di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari nel medio-lungo periodo, come hanno mostrato ricerche presentate lo scorso marzo negli Usa all'ultimo congresso dell'American college of cardiology (Acc).

Come si è arrivati a mettere a punto questi nuovi farmaci? «I ricercatori hanno notato come nelle persone con concentrazioni molto basse di colesterolo Ldl vi erano alterazioni di un gene che compromette la funzione dell'enzima Pcsk9, implicato nel metabolismo del colesterolo. Una riduzione dell'attività di questo enzima, conseguente alla mutazione del gene, aumenta il numero dei recettori per le lipoproteine Ldl, facendo diminuire il livello di quelle in circolo», spiega **Robin Dullaart** in un editoriale sul *New England Journal of Medicine*.

È stato partendo da questa osservazione che gli scienziati hanno sviluppato molecole capaci di inibire la funzione dell'enzima

### Dieci regole salvavita

Il colesterolo è un grasso essenziale per la vita delle cellule e svolge funzioni utili. Se non lo si introduce con la dieta, l'organismo è costretto comunque a produrlo, compito che svolge in gran parte il fegato. È bene tenere sotto controllo il rapporto fra colesterolo cattivo o Ldl (ottimale se inferiore a 130 mg/dl) e quello buono o Hdl (ottimale quando

maggiore di 60 mg/dl). Ecco dieci regole per evitare che i suoi valori nel sangue comportino rischi per la salute.

**1.** Ridurre il peso. **2.** Fare attività fisica. **3.** Usare olio extravergine di oliva e non burro; evitare carne rossa, formaggi, latticini e dolci. **4.** Privilegiare verdure, cereali e legumi. **5.** Consumare pesce. **6.** Scegliere cotture al vapore, alla griglia,

al forno. **7.** Smettere di fumare. **8.** Moderare le uova: non più di 4 a settimana. **9.** Bere almeno 1 litro e mezzo di acqua al giorno; poco alcol potrebbe avere un effetto cardioprotettivo, e aumentare il colesterolo buono. **10.** Privilegiare noci, mandorle, pistacchi, arachidi, pinoli che combattono l'accumulo di colesterolo.

**BUONA MEDICINA**

di Luca Bernardo\*

## DA HARVARD A MILANO, RICERCA CONTRO IL DIABETE

Il diabete rappresenta la singola malattia più importante al mondo ed è considerata la pandemia del millennio. Si tratta di una condizione cronica causata dalla perdita o inappropriata produzione di insulina e per la quale, nonostante gli intensi sforzi, non esistono ancora terapie risolutive. Di particolare interesse è il diabete di tipo 1, una volta definito giovanile, per la sua elevata incidenza nella popolazione pediatrica. «Sono sempre rimasto affascinato dalla ricerca sul diabete e sulle complicanze cliniche a esso correlate», commenta il professor **Paolo Fiorina**. «Dal 2004 lavoro presso il Boston children's hospital all'Harvard medical school nella ricerca di terapie innovative per il trattamento del diabete di tipo 1. Nel 2009, dopo essere diventato assistant professor all'Harvard medical school, ho generato nuovi approcci terapeutici per il rigetto d'organo e per il diabete di tipo 1. Nel corso dei miei studi, eseguiti in gran parte a cavallo tra il Boston children's hospital e l'Ospedale San Raffaele di Milano, in qualità di dirigente medico e responsabile del mio laboratorio, ho esplorato diversi ambiti di ricerca che gravitano attorno al diabete di tipo 1. Mettendo a frutto le mie competenze acquisite anche in anni di attività clinica sui pazienti trapiantati di rene e rene-pancreas».

Il professore ha in particolare dapprima esplorato l'effetto del ripristino della funzione delle beta-cellule (deputate alla produzione dell'insulina) sulle complicanze diabetiche. In tal modo ha dimostrato che il loro ripristino completo o parziale è in grado di prevenire la progressione delle complicanze e in alcuni casi di fermare il danno cronico terminale provocato dal diabete. Successivamente ha studiato strategie terapeutiche innovative basate sull'impiego di cellule staminali, in grado di prolungare la sopravvivenza delle isole trapiantate e di invertire il decorso della patologia diabetica. «I risultati dei nostri studi», spiega Fiorina, «documentano i potenziali benefici effetti del trapianto di pancreas-rene e isole-rene nel migliorare la qualità della vita dei pazienti. Queste ricerche ci hanno permesso di individuare alcune molecole che mediano i meccanismi patogeni correlati al diabete e dal frutto di questi studi sono nate nuove molecole, attualmente in fase avanzata di sviluppo, in grado di bloccare e curare le complicanze diabetiche o di anticiparne la diagnosi».

Oggi professore associato di endocrinologia all'Università Statale di Milano, Fiorina dirige il nuovissimo Centro di riferimento internazionale per il diabete di tipo 1, nato grazie a una generosa donazione della Fondazione Romeo ed Enrica Invernizzi. Precisa: «La fondazione ha donato 12 milioni per la creazione del Centro di ricerca pediatrica in seno alla Statale di Milano e all'Azienda ospedaliera Fatebenefratelli-Sacco-Buzzi-Macedonio Melloni, la seconda per dimensioni in Lombardia. La dotazione degli strumenti fra i più tecnologicamente avanzati (come un microscopio confocale, un citofluorimetro e altre attrezzature, tutte di ultima generazione), unito alla preparazione e alla motivazione del team di ricerca che dirigo, rendono il nostro centro fra i più all'avanguardia e promettente nel campo della ricerca sul diabete di tipo 1». Fiorina e il suo staff hanno preparato un programma clinico e di ricerca d'avanguardia per portare alla comunità milanese una serie di novità che contribuiranno a migliorare ulteriormente il già eccellente panorama clinico-scientifico.

\* Prof. a.c. Luca Bernardo, Direttore Dipartimento Materno-Infantile Fatebenefratelli e Oftalmico di Milano



Pcs9 con l'obiettivo di aumentare la disponibilità dei recettori o antenne capaci di catturare il colesterolo. Evolocumab (Amgen) e alirocumab (Sanofi) hanno dimostrato di funzionare soprattutto in persone con ipercolesterolemia familiare (di origine genetica, affligge una persona su 500 in Europa) riducendo in maniera drastica i livelli di colesterolo. Risultati non registrati prima con le sole statine. E tantomeno con un'alimentazione controllata, attività fisica e uno stile di vita sano. Lo studio Fourier, eseguito su 27.564 persone ad alto rischio (l'81% aveva già avuto un infarto) trattate con evolocumab per 2,2 anni, è pubblicato in contemporanea al congresso dell'Acc sul *New England Journal of Medicine*, ha concluso che abbassando il colesterolo cattivo o Ldl molto al di sotto degli attuali valori comporta un beneficio cardiovascolare clinicamente significativo: una riduzione del rischio di infarto non mortale del 27% e del 21% per l'ictus ischemico, ma non la mortalità globale.

C'è chi dalle pagine del *British Medical Journal* invita alla cautela e solleva dubbi sui risultati clinici ottenuti finora con gli inibitori del Pcs9; consiglia di attendere le conclusioni di altri studi clinici in corso che potrebbero essere disponibili nel 2018. «Studi che devono stabilire l'efficacia clinica e la sicurezza nel lungo termine di questi farmaci costosi e il cui uso dovrebbe essere limitato a casi specifici», commentano **Patricia McGettigan** e **Robin Ferner** in un editoriale sul settimanale inglese. Il timore è che si possa ampliare il loro utilizzo (e mercato) in maniera indiscriminata per abbassare il colesterolo in tutti.

Nel 2014 sempre il *British Medical Journal* aveva sottolineato la scarsa trasparenza dei dati che riguardano l'efficacia delle statine nelle persone a basso rischio, tenuto conto dell'elevato numero di effetti collaterali. «La loro efficacia nel ridurre l'infarto e la mortalità è stata dimostrata in modo convincente negli uomini che lo hanno già avuto. Continua a essere controversa nelle donne, negli anziani e nelle persone senza malattia coronarica. Molti altri farmaci, che abbassano il colesterolo, non hanno dimostrato di ridurre l'incidenza di infarto. La semplicistica equazione meno colesterolo uguale meno infarto non è sempre valida: dipende da come viene ridotto», sostiene il cardiologo **Marco Bobbio**, autore del recente saggio *Troppa medicina* (Einaudi).

Il colesterolo non è il solo fattore di rischio per le malattie cardiovascolari. E focalizzare l'attenzione sul colesterolo è fuorviante. Che possa essere un bersaglio sbagliato o, almeno, non l'unico nemico del cuore, lo si va ripetendo da tempo. **Richard Lehman**, ricercatore della Cochrane collaboration, gruppo non-profit che valuta l'efficacia degli interventi sanitari, riconosce per esempio che le statine riducono sia il livello di colesterolo sia il numero di morti per infarto nelle persone che soffrono di una malattia cardiaca già diagnosticata, ma sostiene che potrebbe trattarsi di una coincidenza. L'associazione potrebbe non essere causale.

Altri non negano il collegamento colesterolo e problemi cardiaci, però ritengono sia opportuno non concentrarsi troppo sul colesterolo, trascurando cose molto più importanti per ridurre il rischio cardiovascolare: come smettere di fumare, non assumere troppi zuccheri, mangiare in modo sano, fare attività fisica. «Puntare su qualche milligrammo di colesterolo in meno per qualche mese con lo yogurt arricchito di steroli naturali o con il riso rosso, senza cambiare il resto della propria vita, è un gesto scaramantico più che un intervento per evitare un infarto», conclude Bobbio. ■

**Capital 87**