

Riduzione del colesterolo LDL ed effetti cognitivi

Il colesterolo: ruolo fisiologico e patologico

È largamente confermato e condiviso il fatto che elevati livelli plasmatici di colesterolo LDL (c-LDL) costituiscano uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di malattia coronarica (CHD). Dati da studi epidemiologici, analisi genetiche e sperimentazioni cliniche hanno dimostrato che i livelli plasmatici elevati di c-LDL, indipendentemente dalla causa sottostante, sono fortemente associati a CHD e a mortalità cardiovascolare. A conferma, nel confronto tra i dati trasversali da Paesi diversi, le popolazioni con i più elevati livelli di colesterolo hanno costantemente mostrato elevati tassi di CHD, e gli studi prospettici hanno dato risultati simili. L'aumento del rischio di CHD in individui con diverse forme di ipercolesterolemia genetica e il successo degli studi clinici che hanno indagato interventi per la riduzione del c-LDL supportano il ruolo causale della colesterolemia LDL nello sviluppo di CHD. Con l'avvento di nuovi potenti farmaci che riducono il c-LDL, è ora possibile raggiungere livelli ai limiti inferiori della distribuzione osservata in popolazioni sane. In particolare, l'approccio di trattamento che prevede l'inibizione farmacologica di PCSK9 in soggetti trattati con statina può portare a un'ulteriore diminuzione del 50-70% del c-LDL, con raggiungimento di livelli inferiori a quelli solitamente osservati nei neonati (60-70 mg/dL).

Diventa perciò importante indagare i potenziali effetti negativi di livelli estremamente bassi di c-LDL, problematica affrontata dalla recente review di Olsson et al. Il colesterolo è infatti una componente essenziale di tutte le membrane cellulari ed è fondamentale per il mantenimento delle normali funzioni cellulari. Inoltre alcune cellule, come quelle che sintetizzano gli ormoni steroidei, che secernono le lipoproteine o che sono responsabili dell'escrezione degli acidi biliari e del colesterolo, oltre ad alcune cellule tumorali, hanno una domanda più elevata di colesterolo a causa della presenza di cellule in

rapida divisione. Al fine di mantenere un livello di colesterolo adeguato, ogni cellula del corpo ospita un complesso sistema che regola la sintesi *de novo* del colesterolo, l'assorbimento del colesterolo lipoproteico dal torrente circolatorio tramite recettori di superficie (come il recettore per le LDL, LDLR), l'immagazzinamento del colesterolo nella sua forma esterificata e l'allontanamento del colesterolo in eccesso attraverso vari processi di trasferimento.

Colesterolo e cervello

Il cervello è l'organo più ricco di colesterolo, contenendo circa il 25% del colesterolo totale del corpo. Nel cervello, esso è necessario nella mielina per l'isolamento degli assoni ed è fondamentale per la sinaptogenesi. Inoltre, una normale funzione cerebrale richiede livelli costanti di colesterolo. La natura ha assecondato questa necessità con l'evoluzione della barriera emato-encefalica, che impedisce efficacemente l'assorbimento di colesterolo dalla circolazione. Ciò significa che, per lo più, il colesterolo nel cervello viene formato *in situ* ed è isolato dal colesterolo presente nel resto del corpo. La quantità di colesterolo nel cervello è regolata da meccanismi leggermente diversi da quelli extracerebrali. Data l'integrità della barriera emato-encefalica, i livelli (elevati o bassi) di colesterolo circolante non hanno probabilmente effetti diretti sul cervello, ed eventuali cambiamenti dei livelli di colesterolo cerebrale sono probabilmente mediati da altri fattori rispetto al colesterolo stesso, ad esempio gli effetti indotti dal colesterolo sulla microcircolazione intracerebrale o su suoi metaboliti.

Come interpretare eventuali effetti lipidici correlati alla funzione neurocognitiva e se esista un chiaro legame causale rimane una questione di dibattito. Per studiare se bassi livelli di c-LDL abbiano un effetto causale sul rischio di malattia di Alzheimer, demenza vascolare, qualsiasi demenza o malattia di Parkinson, Benn et al. hanno condotto uno studio utilizzando l'approccio della randomizzazione mediana con varianti nei geni che codificano per l'HMG-CoA reduttasi (target delle statine) e per la proteina PCSK9 (target dei recenti anticorpi monoclonali).

li alirocumab ed evolocumab). In oltre 111.000 individui provenienti da due studi prospettici nella popolazione generale (*Copenhagen General Population Study* e *Copenhagen City Heart Study*) è stato inizialmente valutato se i livelli di c-LDL basali fossero associati in modo prospettico con la malattia e, in secondo luogo, se gli score allelici costruiti sulla base di polimorfismi nei geni candidati fossero associati a basse concentrazioni di c-LDL. Successivamente, è stata indagata un'eventuale associazione tra gli score allelici e il rischio di patologia. Nelle analisi osservazionali, il rischio relativo per la malattia di Parkinson nei soggetti con un livello di colesterolo LDL $<1,8$ mmol/L rispetto a $\geq 4,0$ mmol/L era 1,70 (IC 95% 1,03-2,79), dato che però potrebbe essere dovuto a causalità inversa (segni preclinici della malattia potrebbero indurre cambiamenti verso uno stile di vita più salutare), mentre i rischi relativi corrispondenti di malattia di Alzheimer, demenza vascolare o qualsiasi demenza non differivano da 1,0. Le varianti alleliche per *PCSK9* e *HMGCR* combinate erano effettivamente associate a un livello di c-LDL inferiore del 9,3% e, nella valutazione del rischio di sviluppare la malattia, aggiustando per età, sesso e anno di nascita, i rischi relativi per livelli di c-LDL inferiori a 1 mmol/L erano 0,57 (0,27-1,17) per malattia di Alzheimer, 0,81 (0,34-1,89) per demenza vascolare, 0,66 (0,34-1,26) per qualsiasi demenza e 1,02 (0,26-4,00) per malattia di Parkinson.

Per contro, vi sono evidenze di effetti negativi dell'ipercolesterolemia sulla funzione cerebrale. L'ipercolesterolemia in età adulta costituisce un fattore di rischio noto per la malattia di Alzheimer, ed è stato mostrato come il colesterolo dietetico induca la generazione di sostanza beta-amiloide negli animali sperimentali e provoca difetti di memoria nei topi. La maggior parte di questi effetti può essere causata da un metabolita del colesterolo, il 27-idrossicolesterolo, capace di passare la barriera emato-encefalica. L'aumento del flusso di 27-idrossicolesterolo nel cervello porta ad un certo numero di effetti negativi, tra cui ridotto assorbimento di glucosio, livelli ridotti della "proteina di memoria" Arc (*activity regulated cytoskeleton associated protein*) nell'ippocampo, effetti negativi sulla memoria spaziale e sovraregolazione del sistema renina-angiotensina del cervello. I pazienti con malattia di Alzheimer mostrano un accumu-

lo di 27-idrossicolesterolo nel cervello, anche se non è noto se questo accumulo sia un processo primario o sia secondario alla degenerazione neuronale.

Evidenze dai grandi trial clinici

Date queste evidenze, si può ipotizzare che la riduzione dei livelli di colesterolo nel plasma possa essere utile e che il trattamento con statine abbia un effetto preventivo sullo sviluppo della malattia di Alzheimer. Anche se alcuni studi hanno mostrato un effetto benefico, due grandi studi prospettici non sono riusciti a confermare l'ipotesi. Il trattamento con statine lipofile come simvastatina dovrebbe portare ad un certo flusso di farmaco attraverso la barriera emato-encefalica, con un effetto diretto sulla sintesi del colesterolo nel cervello. Secondo studi sui topi, questo può portare ad effetti negativi sulla funzione di memoria. La perdita di memoria è stata osservata in pazienti trattati con simvastatina, sebbene con frequenza molto bassa. D'altra parte, come descritto da Collins et al, i grandi trial randomizzati, controllati e in cieco hanno mostrato che l'assegnazione alla terapia con statine non è associata ad un eccesso di perdita di memoria o effetti negativi su altri aspetti della funzione cognitiva. Ad esempio, la funzione cognitiva è stata accuratamente valutata nei 5804 pazienti di età compresa tra 70 e 82 anni randomizzati a pravastatina 40 mg o a placebo per una media di 3-5 anni nel trial PROSPER, tramite la valutazione del *Mini Mental State* e una serie di prove psicometriche al basale e annualmente. Questa popolazione anziana potrebbe essere considerata particolarmente sensibile agli effetti del trattamento sulla cognizione. Tuttavia, la funzione cognitiva diminuiva allo stesso tasso nei gruppi in statina e placebo. Gli effetti sulla memoria sono stati inoltre sistematicamente valutati tra i 20.536 pazienti randomizzati a simvastatina 40 mg o a placebo per una media di 5 anni nell'Heart Protection Study. Alla fine del periodo di trattamento previsto, veniva effettuata un'intervista telefonica con la somministrazione di un questionario dello stato cognitivo. Anche in questo caso non sono state osservate differenze tra i due bracci di trattamento, né complessivamente (percentuale di partecipanti classificati come cognitivamente compromessi: 23,7% con simvastatina vs

24,2% con placebo), né tra i soggetti di età compresa tra 75 e 85 anni (34,6% vs 36,2%). Inoltre, non sono state rilevate differenze tra i gruppi di trattamento nel numero di partecipanti che hanno riportato di aver sviluppato la demenza durante il follow-up [31 (0,3%) vs 31 (0,3%)], anche se il numero di eventi era piccolo.

L'evidenza più recente proviene dai risultati del trial EBBINGHAUS, che ha coinvolto un sottogruppo di pazienti del trial FOURIER, uno studio clinico di fase III volto a studiare l'efficacia e la sicurezza di evolocumab per la riduzione del livello di colesterolo LDL. In questo sottogruppo, è stata valutata prospetticamente la funzione cognitiva tramite il *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*. Complessivamente, sono stati seguiti 1204 pazienti per una mediana di 19 mesi. Il cambiamento medio (DS) rispetto al basale nel punteggio grezzo per l'indice di strategia della memoria di lavoro spaziale (cioè quella componente della memoria a breve termine deputata a mantenere presenti e attive informazioni provenienti dall'esterno o dalla memoria a lungo termine per il tempo necessario a compiere determinate operazioni complesse in tappe successive; end point primario) era $-0,21 \pm 2,62$ nel gruppo in evolocumab e $-0,29 \pm 2,81$ nel gruppo placebo ($p < 0,001$ per non inferiorità; $p = 0,85$ per superiorità). Non c'erano differenze significative tra i gruppi negli end point secondari: punteggio per la memoria di lavoro ($-0,52$ per evolocumab e $-0,93$ per placebo), punteggio per la memoria episodica (rispettivamente $-1,53$ e $-1,53$) o misura della velocità psicomotoria (rispettivamente, $5,2$ msec e $0,9$ msec). In un'analisi esplorativa, non sono emerse associazioni tra livelli di colesterolo LDL e cambiamenti cognitivi.

Conclusioni

Complessivamente, i dati che correlano bassi livelli di colesterolo con effetti cognitivi appaiono discordanti, e sono ancora insufficienti le evidenze più robuste, ottenibili da trial clinici randomizzati e controllati di elevata numerosità e follow-up adeguato. È indubbio il ruolo fondamentale che il colesterolo riveste nel cervello, ma i meccanismi fisiologici e patologici a cui partecipa sono ancora da chiarire. Alcuni studi hanno suggerito associazioni non lineari, e fortemente modificate da altre variabili, tra i

livelli di colesterolo e alcuni *outcome* cognitivi, come lo stato mentale globale, l'apprendimento verbale, la funzione esecutiva e la funzione linguistica. Livelli di colesterolo totale più elevati sono stati associati a prestazioni cognitive inferiori tra le donne giovani o in età adulta, ma a migliori prestazioni cognitive tra soggetti anziani. Questi dati suggeriscono relazioni longitudinali differenziali tra colesterolo e declino cognitivo attraverso diverse età e domini funzionali, che potrebbero in parte spiegare le incoerenze esistenti nella letteratura su questo tema. Allo stato attuale delle conoscenze non esistono motivi per allarmi specifici, tuttavia sia livelli molto bassi che livelli molto alti di colesterolo meritano ulteriori ricerche sul loro ruolo quali possibili fattori coinvolti nei cambiamenti cognitivi per tutta la durata della vita.

Manuela Casula, Alberico L. Catapano

Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale

BIBLIOGRAFIA

1. Olsson AG, Angelin B, Assmann G, Binder CJ, Björkhem I, Cedazo-Minguez A, Cohen J, von Eckardstein A, Farinero E, Müller-Wieland D, Parhofer KG, Parini P, Rosenson RS, Starup-Linde J, Tikkanen MJ, Yvan-Charvet L. Can LDL cholesterol be too low? Possible risks of extremely low levels. *J Intern Med* 2017; 281: 534-553.
2. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, Blumenthal R, Danesh J, Smith GD, DeMets D, Evans S, Law M, MacMahon S, Martin S, Neal B, Poulter N, Preiss D, Ridker P, Roberts I, Rodgers A, Sandercock P, Schulz K, Sever P, Simes J, Smeeth L, Wald N, Yusuf S, Peto R. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; 388: 2532-2561.
3. Benn M, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R, Tybjaerg-Hansen A. Low LDL cholesterol, PCSK9 and HMGCR genetic variation, and risk of Alzheimer's disease and Parkinson's disease: Mendelian randomisation study. *BMJ* 2017; 357: j1648.
4. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, Schneider J, Wang H, Keech A, Pedersen TR, Sabatine MS, Sever PS, Robinson JG, Honarpour N, Wasserman SM, Ott BR; EBBINGHAUS Investigators. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *NEJM* 2017; 377: 633-643.