

## COLESTEROLO LDL E MORTALITÀ NELL'ANZIANO: DOBBIAMO RIVEDERE LE NOSTRE CONOSCENZE?

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

Qualche studio presuppone che, con l'aumentare dell'età, la colesterolemia totale perda importanza come fattore di rischio per la mortalità cardiovascolare (CV) e quella totale. Per la scarsità di dati, è stato nuovamente indagato il ruolo del colesterolo veicolato dalle lipoproteine a bassa densità (LDL-C) nei confronti della mortalità totale in pazienti anziani (1).

Gli autori hanno condotto una ricerca nel *database* PubMed, volta a identificare gli studi di coorte in cui veniva riportato LDL-C come fattore di rischio di mortalità per tutte le cause e/o CV in soggetti di età  $\geq 60$  anni. Sono stati identificati **19 studi comprendenti 30 coorti di pazienti per un totale di 68.094 persone anziane**. In 28 coorti era riportata la mortalità totale e in 9 la mortalità CV.

Gli autori hanno osservato un'associazione inversa tra livelli di LDL-C e mortalità totale in 16 coorti (di cui con significatività statistica), che includono il 92% dei partecipanti. Nelle coorti restanti non è stata trovata alcuna associazione. In due coorti, la mortalità CV risultava significativamente più elevata nel quartile più basso di LDL-C, ma in sette coorti non è stata trovata alcuna associazione. Gli autori concludono **che i livelli di LDL-C sono inversamente associati con la mortalità nella maggior parte delle persone con più di 60 anni**, dato in disaccordo con la '*cholesterol hypothesis*' ("ruolo aterogeno della colesterolemia-LDL"). Alla luce di questi risultati, gli autori hanno dichiarato che **le attuali linee guida lipidologiche sarebbero da rivalutare**, mettendo in dubbio la reale utilità della riduzione farmacologica di LDL-C negli anziani come componente delle strategie di prevenzione delle malattie CV.

### Commento

Questa revisione sistematica di studi osservazionali è interessante, però si presta a **critiche** sia dal punto di vista metodologico che statistico.

Innanzitutto si tratta di una revisione sistematica di **studi osservazionali**, effettuata analizzando solo un *database* di letteratura scientifica (PubMed), utilizzando poche parole chiave e limitando i risultati solo agli studi in lingua inglese. Gli autori riconoscono questa potenziale debolezza del loro lavoro che potrebbe non aver incluso altri studi importanti da analizzare, come lo studio di Postmus et al (2), con dati su LDL-C e mortalità in tre coorti di pazienti di età  $> 60$  anni, che dimostra che la predisposizione genetica a elevati livelli di LDL-C si associa a maggiore mortalità, mentre l'inverso (la predisposizione genetica a bassi livelli di LDL-C) si associa a longevità familiare. Questo studio concludeva che gli studi osservazionali precedenti (molti di quelli considerati nella presente revisione sistematica) erano probabilmente affetti da '*bias*'.

I '*bias*' principali che influenzano i risultati del lavoro di Ravnskov e coll (e le loro inferenze/deduzioni) sono rappresentati dal fatto che non sono stati presi in considerazione l'effetto confondente del **trattamento ipolipemizzante** né il contributo della colesterolemia-HDL. Gli autori riconoscono che, avendo considerato la colesterolemia-LDL basale come criterio di inclusione, alcuni pazienti potrebbero aver intrapreso (prospettivamente) un trattamento con statine che potrebbe aver ridotto i livelli di LDL e aver incrementato la durata della vita. Non hanno effettuato una correzione statistica per questo aspetto e hanno cercato di sminuire questo importante confondente, sostenendo che gli studi con statine hanno un limitato effetto sulla malattia CV e sulla mortalità totale.

Gli autori riconoscono che la colesterolemia totale include la **colesterolemia HDL** e che questa in numerosi studi è stata associata a bassi livelli di mortalità CV. Quest'altro importante fattore confondente avrebbe dovuto essere preso in considerazione nell'analisi statistica di tutti gli studi oggetto della revisione sistematica, invece ciò è stato fatto solo in 3 studi su 19, lasciando la possibilità che l'associazione inversa tra colesterolemia-LDL e mortalità possa essere interamente spiegata con l'elevato HDL-C delle coorti incluse.

La correzione inoltre di alcuni studi e non di altri (cfr tabella 2 del lavoro) per la colesterolemia-non-HDL (che è strettamente correlata alla LDL-C) non sembra essere corretta, perché dal punto di vista statistico è quasi come rimuovere l'effetto della colesterolemia LDL stessa, minando quindi il peso, ad esempio, dello studio di Nilsson et al sui risultati.



Il *gold standard* per esaminare se un fattore di rischio è realmente tale nei confronti di una patologia, è rappresentato da uno studio randomizzato controllato, in cui viene impiegato un farmaco che riduce specificamente tale fattore di rischio (nel caso in questione, ad esempio, una statina). Lo studio principale che ha affrontato questo argomento nella popolazione di anziani è lo studio PROSPER, che ha proprio dimostrato come il trattamento con una statina (la pravastatina) riduce il rischio di malattia CV negli anziani (3). È singolare che gli autori non ne abbiano fatto menzione nella loro revisione sistematica.

**In conclusione**, il lavoro di Ravnskov e colleghi per le **innumerevoli debolezze**, solo parzialmente riconosciute dagli autori, fornisce dei risultati che hanno una **validità limitata** e che dovrebbero essere presi in considerazione con **molta cautela**. Sembra pertanto **non responsabile e non "evidence-based"** rivedere le **linee guida lipidologiche sulla base dei risultati di questo lavoro**.

## Bibliografia

1. Ravnskov U, Diamond DM, Hama R, et al. Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: a systematic review. *BMJ Open* [2016, 6: e010401](#).
2. Postmus I, Deelen J, Sedaghat S, et al. LDL cholesterol still a problem in old age? A Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol* [2015, 44: 604-12](#).
3. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al; PROSPER study group. PROSpective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* [2002, 360: 1623-30](#).