

## STATINE, OLTRE IL COLESTEROLO: AZIONI PROTETTIVE, RESISTENZA, EFFETTI COLLATERALI E COMORBILITÀ

Responsabile Editoriale  
Vincenzo Toscano

Il trattamento con statine (TS) è la pietra miliare della **prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari** (riduzione del colesterolo a bassa densità - LDL-C -, del colesterolo non-HDL e dell'apoproteina B).

Studi recenti hanno evidenziato **altri effetti positivi** del loro impiego:

1. riduzione della mortalità per cancro (1);
2. riduzione del rischio di sviluppare demenza nei pazienti anziani, glaucoma, pancreatite (2);
3. riduzione del volume della tiroide, del numero dei noduli e del rischio di sviluppare una tiroidite autoimmune (azione immuno-modulante) (3,4).

Sono ancora incerti gli effetti anti-infiammatori e quelli favorevoli su pressione arteriosa, osso e funzione renale.

Nella pratica clinica, però, l'impiego del TS è spesso limitato dall'insorgenza di effetti collaterali (intolleranza), dal mancato effetto su LDL-C (resistenza), dall'aumento del rischio di sviluppo di nuove patologie e dalla scarsa *compliance* al trattamento (pseudo-resistenza).

L'**intolleranza** al TS può verificarsi per qualsiasi dose (intolleranza assoluta) o solo con l'impiego della dose terapeutica piena. I più frequenti effetti avversi sono **aumento degli enzimi epatici e miopatia** (5) (dovuta a riduzione della funzione mitocondriale e alterazione della proteolisi muscolare): è comunque poco frequente (1 su 1000-10000 pazienti) un significativo incremento dei livelli sierici di creatin-chinasi (CK), mentre ha prevalenza maggiore (7-29%) il dolore muscolare (con livelli normali o poco aumentati di CK).

La **resistenza al trattamento** può essere dovuta a vari **polimorfismi genici** (3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A reductasi -HMG-CoA-R-, glicoproteina P, pro-proteina-convertasi-subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), proteina di resistenza al cancro della mammella, proteine associate a resistenze multiple a farmaci, recettore delle LDL, lipoproteina (a), proteina di trasporto degli esteri del colesterolo, del TNF- $\alpha$ , e altri ancora) (5), ma non esiste ancora evidenza tale da indurci a richiedere test di farmaco-genetica prima di iniziare il TS. Resistenza al TS è presente anche nei pazienti con patologie infiammatorie croniche o con infezione da HIV (5).

Alcune meta-analisi hanno documentato il **rischio diabetogeno** delle statine (diverso secondo tipo e dose di statina utilizzata), che sembra correlato alla potenza nel ridurre l'LDL-C (indipendentemente da età, sesso, uso di altri farmaci, storia di malattie cardiovascolari, ecc.) ed essere mediato, almeno in parte, dall'inibizione dell'attività di HMG-CoA-R e dall'aumento del peso corporeo (6). Il TS sembra associato anche ad **aumento del rischio di cataratta**.

Nella pratica clinica la più frequente causa di risposta insoddisfacente dell'LDL-C rimane la mancata o incostante aderenza alla terapia (**pseudo-resistenza**) (5).

**Conclusioni:** il TS, oltre ai noti effetti ipolipemizzanti, è caratterizzato da altri effetti favorevoli, ma anche sfavorevoli e in alcuni casi il trattamento non è efficace. Alla luce di queste considerazioni, se un paziente è resistente o intollerante alle statine o non vuole utilizzare le statine per le potenziali comorbilità, vi sono **alternative farmacologiche**: ezetimibe (in monoterapia o in terapia combinata) e anticorpi monoclonali contro PCSK9, mipomersen e lomitapide. Infine, soprattutto per gli individui che prediligono le **sostanze naturali** ai farmaci, sono oggi disponibili integratori a base di monacolina K, estratti di bergamotto, policosanoli, coenzima Q10, ecc, che inducono una significativa riduzione dei livelli di colesterolo totale e LDL-C.



**Giovanni De Pergola** ([gdepergola@libero.it](mailto:gdepergola@libero.it)), **Alida Ammirati**, **Gloria Palumbo**  
Ambulatorio di Nutrizione Clinica, UOC di Oncologia Medica, Dipartimento di  
Medicina Interna e Oncologia Umana (DIMO), Università degli Studi di Bari Aldo  
Moro, Policlinico di Bari

A cura di:  
**Renato Cozzi**

1/2

### **Bibliografia**

1. Nielsen SF, et al. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med* [2012, 367: 1792-802](#).
2. Wu CK, et al. Statin use reduces the risk of dementia in elderly patients: a nationwide data survey and propensity analysis. *J Intern Med* [2015, 277: 343-52](#).
3. Cappelli C, et al. Reduced thyroid volume and nodularity in dyslipidaemic patients on statin treatment. *Clin Endocrinol* [2008, 68: 16-21](#).
4. Gullu S, et al. In vivo and in vitro effects of statins on lymphocytes in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Endocrinol* [2005, 153: 41-8](#).
5. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [2014, 24: 1057-66](#).
6. Swerdlow DI, et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and body weight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet* [2015, 385: 351-61](#).
7. Branchi A. Trattamento farmacologico delle dislipidemie. [Endowiki](#).