

# Linee guida e obiettivi terapeutici nel controllo delle dislipidemie: le basi razionali

**ENZO MANZATO**

*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Padova*

Le linee guida che propongono degli obiettivi terapeutici nel controllo delle dislipidemie sono basate (come tutte le linee guida) su documentate dimostrazioni della loro utilità. Tali linee guida partono anzitutto dalla dimostrazione dell'esistenza di un rapporto stretto tra colesterolo e malattia cardiovascolare aterosclerotica.

Questo rapporto è stato documentato dapprima sul piano biologico con lavori sperimentali nell'animale, quindi con osservazioni su pazienti affetti da gravi alterazioni del metabolismo lipidico, con osservazioni di tipo epidemiologico su diverse popolazioni ed infine con la dimostrazione che l'intervento medico di riduzione della colesterolemia porta ad un beneficio in termini di prevenzione degli eventi cardiovascolari. Ricorderemo qui brevemente alcune di queste tappe, ormai storiche, che hanno condotto alla formulazione delle ultime linee guida.

## BASI BIOLOGICHE

Nel 1913 il giovane Anitschkow, lavorando all'Accademia medica militare di San Pietroburgo, dimostrava che semplicemente alimentando dei conigli con colesterolo purificato sciolto in olio di girasole si producevano lesioni vascolari molto simili a quelle dell'ateroscle-

rosi umana sia dal punto di vista macroscopico che microscopico. D'altra parte, gli animali alimentati solo con olio di girasole non presentavano tali lesioni. Questi esperimenti vengono tuttora considerati come una delle basi di partenza nella dimostrazione della relazione tra colesterolo e aterosclerosi.

Durante i primi decenni del 1900 diversi ricercatori si erano resi conto che nel siero si trovavano una certa quantità di grassi presenti in forma di emulsione o associati a delle proteine. Questi lavori condussero Macheboeuf nel 1929 ad individuare le lipoproteine plasmatiche e a definirle come noi ora le conosciamo.

Nel 1951 Russ, Eder e Barr, tre ricercatori che lavoravano al New York Hospital-Cornell Medical Center, dimostrarono che nelle donne prima della menopausa vi era una quantità di HDL significativamente superiore rispetto a quelle presenti nel plasma degli uomini. Questi ricercatori per la prima volta ipotizzarono che la minore incidenza di arteriopatia coronarica presente nelle donne prima della menopausa fosse in qualche modo legata a questa differenza delle lipoproteine del plasma. Queste osservazioni ponevano le basi per comprendere il diverso effetto biologico delle differenti classi di lipoproteine.

Nel 1939 Carl Müller, un professore norvegese di medicina, pubblicò un articolo ormai storico nel quale analizzando, fra l'altro, alcune osservazioni presenti in letteratura segnalava la associazione familiare di xantomatosi, ipercolesterolemia e coronaropatia. Negli anni successivi si aggiunsero altre osservazioni di diverse famiglie nelle quali era presente l'ipercolesterolemia, che venne poi descritta come un

*Indirizzo per la corrispondenza*

**Prof. Enzo Manzato**

Università degli Studi di Padova  
Istituto di Medicina Interna, Clinica Medica I  
Via Giustiniani 2 - 35128 Padova  
enzo.manzato@unipd.it

difetto monogenico che comportava l'arteriopatia come risultato dell'elevata quantità di colesterolo nel sangue. È del 1952 un lavoro nel quale, analizzando le lipoproteine di pazienti con xantomatosi, si dimostrò che l'aumento del colesterolo era dovuto alle lipoproteine a bassa densità, LDL.

La relazione fra LDL colesterolo ed eventi coronarici costituisce oggi una dimostrazione ormai acquisita. Infatti, sono ormai molti i lavori che hanno dimostrato come in presenza di elevate concentrazioni di LDL, ancora di più se si tratta di LDL modificate si verificano delle abnormi risposte cellulari che sono interpretabili come gli eventi iniziali legati al processo aterosclerotico.

Un tempo considerata una patologia legata al deposito di colesterolo la malattia aterosclerotica è oggi vista come il risultato dell'interazione tra diversi fattori di rischio e nella quale hanno un ruolo significativo anche le cellule presenti nella parete arteriosa, alcune componenti ematiche e diverse citochine.

In presenza di iperlipidemia, di ipertensione, dei prodotti della glicolossidazione associati al diabete o di citochine proinfiammatorie (che possono essere rilasciate anche da un eccesso di tessuto adiposo) la parete arteriosa produce molecole di adesione che facilitano l'aderenza delle cellule bianche ematiche all'endotelio. Una volta giunte nello spazio sotto-endoteliale queste cellule interagiscono con le cellule muscolari lisce presenti nella parete e con le stesse cellule endoteliali.

Per effetto di questi processi le cellule muscolari lisce presenti nella media migrano nello spazio sottoendoteliale, proliferano e producono metalloproteinasi, enzimi che modulano le caratteristiche biologiche dell'endotelio, la attivazione e proliferazione cellulare, la morte cellulare e le caratteristiche della matrice extracellulare. È in questa fase che si producono le modificazioni e le ossidazioni delle lipoproteine, che concorrono a mantenere attivo il processo infiammatorio.

Nel corso della progressione di queste lesioni si formano dei depositi lipidici prima intra e poi extra-cellulari che portano alla placca aterosclerotica ricca di lipidi e con un centro necrotico. Restano classiche in questo senso le dimostrazioni della presenza di cellule schiumose, cellule ripiene di materiale lipidico, nelle quali da molto tempo è stata dimostrata la presenza in particolare del colesterolo.

## BASI EPIDEMIOLOGICHE

Dalle osservazioni di singoli pazienti si passò poi alla vera e propria epidemiologia dei fattori di rischio vascolari. Lo studio delle sette nazioni (Seven Countries Study), da qualcuno definito come uno studio di "epidemiologia geografica", ebbe in Ancel Keys il suo promotore fondamentale. Questo ricercatore i suoi colleghi individuarono sette nazioni nel mondo nelle quali si andava da livelli di colesterolo molto bassi a livelli molto alti, rispettivamente dal Giappone alla Finlandia. In ogni nazione, in località diverse in ciascuna di esse, vennero raccolti dei campioni di sangue per misurare il colesterolo. Vennero inoltre utilizzati dei questionari per definire le caratteristiche della alimentazione e vennero raccolti dati appropriati sulla mortalità coronarica. Emerse chiaramente una correlazione tra mortalità coronarica e concentrazioni di colesterolo nel sangue.

Un ulteriore contributo a questa "epidemiologia geografica" venne dallo studio delle popolazioni giapponesi che dalla loro madre patria si erano trasferite nelle Hawaii o a San Francisco. I ricercatori stabilirono che le concentrazioni di colesterolo e l'incidenza di coronaropatia andavano in parallelo aumentando quando venivano esaminati i giapponesi rimasti nella loro madre patria, quelli delle Hawaii e quelli di San Francisco. Questo studio sottolineava ancora una volta che i differenti livelli di colesterolo erano correlati alle diverse abitudini alimentari, in particolare alla quantità di grassi saturi che venivano assunti, e permetteva di escludere che le caratteristiche genetiche fossero la causa di queste differenze, dal momento che si trattava di una popolazione geneticamente uniforme che si era spostata in parte da una regione geografica ad un'altra.

Nel 1950 a Framingham, iniziava lo studio dei fattori di rischio che portavano alle cardiopatie grazie all'attività dei National Institutes of Health. Tra i 28.000 residenti di Framingham venne scelto un campione rappresentativo nel quale vennero rilevati i fattori di rischio di coronaropatia a quel tempo conosciuti: colesterolo plasmatico, pressione arteriosa, fumo di sigarette, obesità, diabete e storia familiare. Negli anni successivi vennero aggiunti altri fattori a questi appena elencati. Questo studio si era posto come obiettivo iniziale la identificazione delle condizioni che portavano alla patologia vascolare aterosclerotica, in particolare di quel-

la coronarica, che proprio in quel periodo si era andata facendo sempre più frequente negli Stati Uniti. Dalle prime osservazioni dello studio di Framingham apparve evidente che il fumo di sigaretta, l'ipertensione arteriosa e l'aumento delle concentrazioni di colesterolo nel sangue costituivano fattori di rischio (aumentavano la probabilità) di eventi coronarici.

A queste osservazioni sul colesterolo totale si sono poi aggiunte, con l'estendersi dei dosaggi delle differenti frazioni lipoproteiche (in particolare con il dosaggio del colesterolo HDL), le valutazioni specifiche del valore differente di LDL rispetto ad HDL. Si venne così ad apprezzare il ruolo protettivo delle seconde a fronte del ruolo aterogeno delle prime (Figura 1).

Dall'insieme dei dati epidemiologici, dallo studio dei pazienti con alterazioni genetiche del metabolismo lipidico e dai dati sperimentali (sia su cellule che su animali in toto) emerse chiaro il rapporto di causa-effetto tra lipoproteine LDL e lesioni aterosclerotiche. In particolare, oltre allo studio di Framingham diverse altre indagini di tipo epidemiologico furono concordi nell'evidenziare questo tipo di rapporto. Tra queste indagini le più note sono lo studio MRFIT, lo studio MONICA e lo studio PROCAM ed in Italia lo studio di Brisighella e quello di Gubbio; tutte indagini che, per quanto con numerosità più o meno consistente e con periodi di osservazione di durata variabile, furono concordi nel concludere per l'esistenza della relazione tra colesterolemia ed eventi coronarici.

Lo studio MRFIT, nella sua analisi pubblicata nel 1986, riportava i dati riguardanti 361.662 uomini esenti da patologia coronarica, di età compresa tra 35 e 57 anni che erano stati osservati per circa 6 anni. In questi soggetti a partire dal 20° percentile di colesterolemia (corrispondente a 181 mg/dl) in su la mortalità coronarica aumentava progressivamente così che nel gruppo dei soggetti con valori di colesterolo superiori all'85° percentile (oltre 253 mg/dl) il rischio relativo di tali eventi era pari a 3,8. Considerando come rischio basale quello conferito dai livelli di colesterolo inferiori al 20° percentile, circa la metà dei decessi per cause coronariche si era verificata nei soggetti con co-

■ ■ ■ *Dall'insieme dei dati epidemiologici, dallo studio dei pazienti con alterazioni genetiche del metabolismo lipidico e dai dati sperimentali (sia su cellule che animali) emerse chiaro il rapporto di causa-effetto tra lipoproteine LDL e lesioni aterosclerotiche.*

lesterolo superiore. In questa popolazione, sia per quanto riguardava la mortalità totale che quella coronarica i valori di colesterolemia si comportavano come i valori di pressione diastolica nel modulare il rischio di tali eventi e nell'identificazione del gruppo di soggetti a rischio maggiore. Le conclusioni erano che esistevano impressionanti analogie tra i

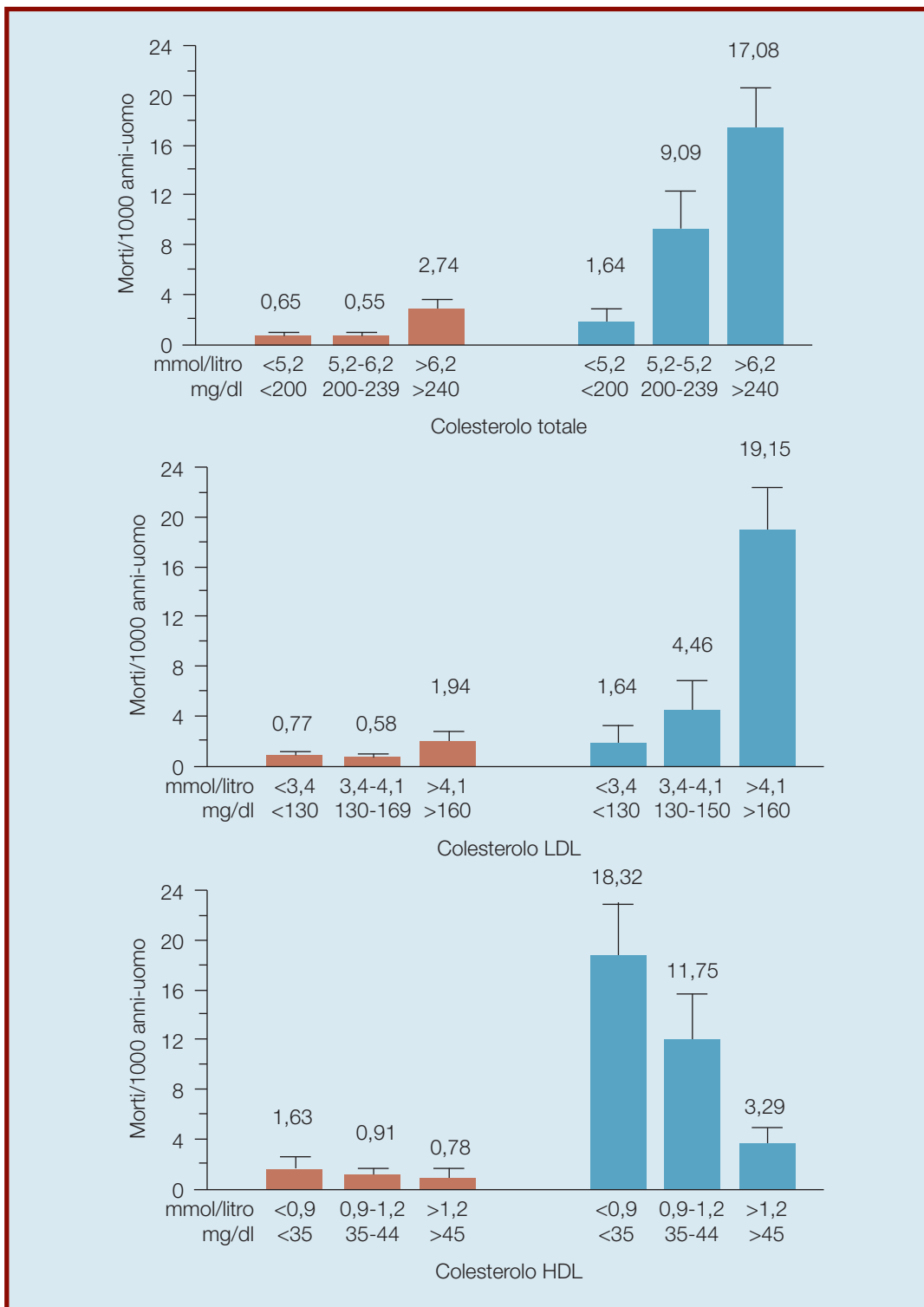
valori di pressione diastolica e quelli della colesterolemia nell'identificare i soggetti a rischio.

Dal MRFIT emergeva inoltre il concetto che non esiste un valore soglia al di sotto del quale una determinata popolazione era esente da patologie cardiovascolari, essendo invece la relazione graduale e continua fin da bassi valori di colesterolemia.

Qualche anno dopo, un altro importante tassello si aggiungeva nella analisi dei rapporti tra lipidi ed aterosclerosi. Lo studio di prevalenza delle Cliniche dei lipidi Americane (Lipid Research Clinics Prevalence Study) pubblicava dati non solo sui valori di colesterolo totale, ma aggiungeva informazioni anche circa il colesterolo LDL e quello HDL, aprendo la strada ad una valutazione più accurata delle diverse componenti lipoproteiche. In questo studio 2.541 uomini di età compresa tra 40 e 69 anni erano stati osservati per circa 10 anni; di questi soggetti circa il 17% aveva all'inizio del periodo di osservazione dei segni di patologia cardiovascolare.

I dati restano interessanti non solo per la novità costituita dalle diverse frazioni lipoproteiche ma anche perché permettono un confronto tra soggetti senza e con patologia vascolare. Da questo confronto emerge chiaro come la presenza di patologia vascolare costituisca un potente fattore che incrementa la probabilità di un secondo evento. Inoltre, si dimostra come la mortalità coronarica (dati analoghi sono peraltro riportati nel lavoro anche per la mortalità cardiovascolare in generale) sia condizionata strettamente dai valori di colesterolo, sia nei soggetti sani che nei coronaropatici, sia per i valori di colesterolo totale che per quelli di colesterolo LDL e (in modo inverso) di HDL (Figura 1).

Le più recenti considerazioni circa una patogenesi infiammatoria delle lesioni ateroscle-



**FIGURA 1** Mortalità coronarica per diversi valori di colesterolo (nelle colonne chiare soggetti senza patologia vascolare, nelle colonne scure soggetti con patologia vascolare) (da Pekkanen et al. NEJM 322, 1700, 1990).

rotiche nulla hanno tolto all'importanza dei dati epidemiologici fin qui brevemente ricordati, dal momento che se le componenti infiammatorie giocano sì un ruolo nel divenire di queste lesioni, in nessun caso viene meno il ruolo fondamentale degli alti livelli di colesterolo nel favorire l'evolversi di tali lesioni.

### **EFFETTI DELLA TERAPIA SUL COLESTEROLO E SUGLI EVENTI VASCOLARI**

Sulla base di queste informazioni di tipo osservazionale si cercò di prevenire gli eventi vascolari con interventi atti a ridurre i valori lipidici. I primi lavori di tale tipo utilizzarono interventi di tipo dietetico oppure farmaci (come le resine o i fibrati) dotati di una limitata capacità di riduzione del colesterolo plasmatico, ottenendo peraltro risultati abbastanza incoraggianti. In uno studio venne utilizzato anche il bypass ileale parziale in pazienti con coronaropatia al fine di ridurre la colesterolemia, ottenendo significativi benefici. I risultati sia in termini di riduzione del colesterolo che di prevenzione cardiovascolare sono poi notevolmente migliorati con l'introduzione delle statine nell'uso clinico.

Diversi studi utilizzarono la dieta per cercare di modificare le concentrazioni di colesterolo nel sangue ed in questo modo di ridurre l'incidenza della coronaropatia. Tre di questi furono particolarmente significativi per la loro impostazione e per i loro risultati: lo studio di Oslo (The Paul Leren Oslo Study), lo studio della Veterans Administration (The Wadsworth Veterans Administration Hospital Study) e quello finlandese condotto negli ospedali psichiatrici (The Finnish Mental Hospitals Study). Questi studi portavano a concludere che riducendo la quantità totale di grassi, in particolare di grassi saturi, presenti nella dieta era possibile influire in modo positivo sulla colesterolemia e sull'incidenza degli eventi coronarici.

Agli inizi degli anni '80, nonostante le numerose evidenze derivanti da studi sperimentali su modelli animali, dai dati epidemiologici, dallo studio di pazienti con malattie genetiche e da questi studi clinici dietetici appena ricordati gran

■ ■ ■ *La prima dimostrazione di efficacia delle statine è venuta con lo Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), studio di prevenzione secondaria con simvastatina.*

parte dei medici rimaneva ancora scettica rispetto all'importanza del colesterolo nella malattia coronarica. Nel 1984 venne completato e vennero pubblicati i risultati di un importante studio organizzato dai National Institutes of Health. In questo

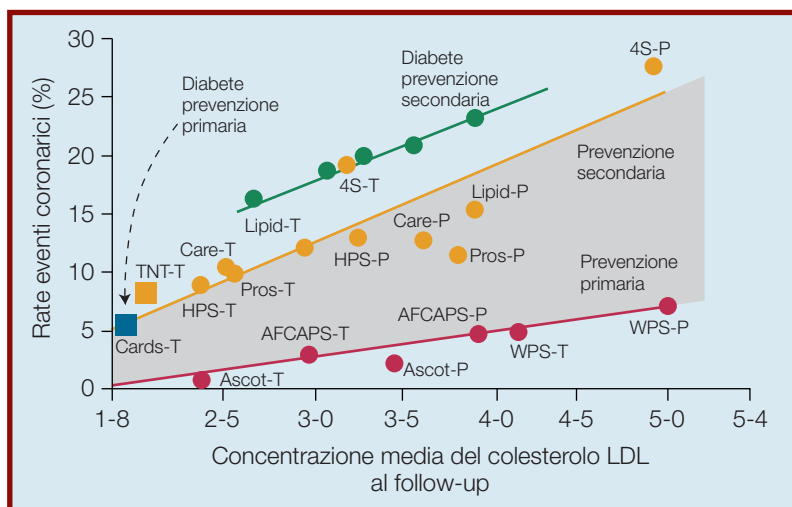
studio di prevenzione primaria della coronaropatia il trattamento con la colestiramina aveva portato ad una riduzione degli eventi coronarici maggiori in uomini ipercolesterolemici. Sulla base di questo risultato venne anche proposta la prima edizione delle linee di guida americane sulla riduzione della colesterolemia per prevenire le malattie coronariche.

La riduzione della colesterolemia fu abbastanza limitata fintanto che si usarono la dieta o farmaci come le resine, con le quali anche la compliance del paziente era difficile da mantenere. L'introduzione delle statine nella terapia ipocolesterolemizzante ha rappresentato un'importante evoluzione non tanto per l'entità della riduzione dei livelli di colesterolo, ma piuttosto per quello che tale riduzione ha comportato sul piano degli eventi clinici. L'inibizione dell'HMG-CoA reduttasi con le statine ha permesso di ottenere riduzioni della colesterolemia dell'ordine del 20-60%, a seconda delle diverse statine impiegate e dei dosaggi alle quali queste sono state somministrate (Figura 2).

La prima dimostrazione di efficacia delle statine è venuta con lo Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), studio di prevenzione secondaria con simvastatina verso placebo in soggetti con malattia cardiovascolare ed ipercolesterolemia: in 4.444 soggetti la simvastatina dopo un follow-up di 5,4 anni ridusse significativamente oltre che tutte le cause di mortalità, anche la mortalità cardiovascolare, gli eventi coronarici maggiori e l'infarto del miocardio non fatale.

Nello studio West Of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) 6.595 uomini di età compresa tra 45 e 64 anni e con colesterolo medio di 272 mg/dl vennero trattati con placebo o con 40 mg di pravastatina al giorno per un periodo medio di 4,9 anni e si osservò una significativa riduzione del rischio relativo di eventi coronarici maggiori, con risultati simili per quanto riguarda gli infarti fatali e quelli non fatali e la mortalità totale cardiovascolare.

In un altro studio di prevenzione primaria



**FIGURA 2** Rapporto tra valori di colesterolo LDL ed eventi vascolari in studi di intervento con statine (in prevenzione primaria e secondaria ed in pazienti diabetici) (da Opie et al. Lancet 367, 69, 2006).

condotto con statine, AFCAPS/TexCAPS, venne usata la lovastatina al dosaggio di 20-40 mg al giorno o il placebo su un totale di 6.605 soggetti che avevano un colesterolo totale medio di 221 mg/dl. Dopo un periodo medio di follow-up di 5,2 anni si osservò una significativa riduzione del rischio relativo di eventi coronarici maggiori, di infarto e degli interventi di rivascolarizzazione coronarica.

Nel Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial, studio di prevenzione secondaria con pravastatina verso placebo in soggetti con pregresso infarto del miocardio e livelli di colesterolo totale inferiori a 240 mg/dl, su un totale di 4.159 soggetti, dopo 5 anni di follow-up la pravastatina ridusse significativamente la mortalità cardiovascolare, gli eventi coronarici maggiori, la rivascolarizzazione coronarica e l'ictus cerebrale.

Nel Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID), studio di prevenzione secondaria, la pravastatina ridusse significativamente gli eventi attribuibili alla coronaropatia fatale e gli infarti.

Lo studio HPS si colloca a metà strada tra gli studi di prevenzione primaria e quelli di prevenzione secondaria essendo stato programmato per valutare gli effetti della terapia ipocolesterolemizzante con simvastatina sulla mortalità e sulla morbilità in pazienti di età compresa tra 40 e 80 anni, con colesterolo totale superiore a 135 mg/dl e ad alto rischio di mortalità coronarica sulla base di una anamnesi positiva per infarto miocardico o altra patologia coronarica, arteriopatia ostruttiva di altre arterie (non coronariche), diabete mellito o ipertensione L'H-

PS scelse quindi soggetti con un elevato rischio cardiovascolare globalmente considerato (nonostante avessero spesso un normale-basso colesterolo) e dimostrò una significativa riduzione del rischio cardiovascolare nei soggetti trattati con simvastatina rispetto a quelli trattati con placebo. Una peculiarità di questo studio è che l'effetto di riduzione degli eventi è del tutto spiegabile con la riduzione della colesterolemia, con ciò portando un grosso contributo a favore della ipotesi che la prevenzione cardiovascolare si basa ancora su questo parametro e non su altri effetti delle statine. Infatti, la incidenza degli eventi vascolari sia nei pazienti trattati che in quelli a placebo correla strettamente con i valori della colesterolemia.

Attualmente disponiamo di una meta-analisi di numerosi studi di prevenzione cardiovascolare nei quali sono state usate le statine. In questa meta-analisi appaiono dimostrati gli effetti benefici della riduzione del colesterolo ottenuti mediante l'uso di questi farmaci (Figura 2).

### EVIDENZE IN POPOLAZIONI PARTICOLARI

Diversi studi clinici randomizzati e controllati, e successive meta-analisi, hanno dimostrato come l'intervento ipolipidemizzante si accompagni ad una riduzione degli eventi vascolari in particolari popolazioni di pazienti, come gli anziani, i diabetici e gli ipertesi ed i pazienti con Insufficienza Renale Cronica (IRC).

Lo studio Pravastatin in Elderly Individuals at Risk of Vascular Disease (PROSPER) è stato

destinato esclusivamente agli anziani con storia di malattia cardiovascolare o fattori di rischio, che hanno ricevuto pravastatina o placebo per un follow-up medio di 3,2 anni. La statina ridusse significativamente l'end-point primario costituito da morte per coronaropatia, incidenza di infarto miocardico non fatale e ictus fatale e non fatale.

L'analisi dei pazienti diabetici di alcuni grandi studi di prevenzione della coronaropatia con terapia ipolipidemizzante (sia con statine - AFCAPS, 4S, CARE, LIPID, HPS, ASCOT-LLA, CARDS - che con fibrati - Helsinki Heart Study, VA-HIT, FIELD) mostra che la correzione della dislipidemia ed in particolare la riduzione del colesterolo totale (e LDL) o l'aumento delle HDL in pazienti coronaropatici con diabete di tipo 2 ottiene una riduzione dei nuovi eventi coronarici maggiori, così come avviene in soggetti non diabetici.

Nello studio 4S sono stati inclusi anche 202 pazienti diabetici (97 nel gruppo a placebo e 105 in quello trattato con simvastatina). Nel gruppo dei diabetici a placebo si verificarono eventi cardiovascolari maggiori in 44 pazienti (per un totale di 578 eventi), mentre nel corrispondente gruppo a simvastatina tali eventi hanno interessato 24 pazienti (per un totale di 407 eventi). Nei diabetici il trattamento con simvastatina portò ad una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori del 55%.

Nello studio CARE sono riportati anche i dati relativi a 586 pazienti diabetici (304 trattati con placebo e 282 con pravastatina). Eventi coronarici maggiori si verificarono nel 37% dei pazienti diabetici trattati con placebo e nel 29% di quelli trattati con il farmaco. La riduzione del rischio nel gruppo dei diabetici fu del 25%. Anche nello studio LIPID il sottogruppo dei pazienti diabetici ha dimostrato una riduzione degli eventi cardiovascolari per effetto della terapia ipocolesterolemizzante, anche se questa riduzione non è risultata statisticamente significativa.

Lo studio HPS ha dimostrato che la terapia con simvastatina riduce significativamente il rischio di eventi coronarici, cerebrali ed il numero degli interventi di rivascolarizzazione nei pazienti diabetici. Nello studio HPS nei pazienti con diabete e con segni di cardiopatia ischemica la simvastatina ridusse gli eventi vascolari dal 37,8% al 33,4%; nei pazienti diabetici senza alcun segno di malattia vascolare la simvastatina ridusse gli stessi eventi dal 13,5% al 9,3%.

Lo studio CARDS ha dimostrato che nei pazienti diabetici senza storia clinica di malattia vascolare, con un fattore di rischio (ipertensione, retinopatia, microalbuminuria o proteinuria, fumo), con colesterolo LDL  $\leq 160$  mg/dl il trattamento con 10 mg al giorno di atorvastatina nel giro di 3,9 anni riduce il rischio relativo di eventi cardiovascolari maggiori del 37%, quello di ictus del 48% e la mortalità totale del 27%.

Nello studio del cuore di Helsinki (uno studio di prevenzione primaria) è stato valutato l'effetto del gemfibrozil nella prevenzione delle coronaropatie: tra i 135 pazienti diabetici la percentuale di eventi coronarici nei soggetti trattati con il farmaco fu del 3,4%, mentre in quelli trattati con il placebo la stessa percentuale risultò del 10,5%; anche se questa differenza percentuale è abbastanza consistente non è però statisticamente significativa, data anche la scarsa numerosità degli eventi.

Lo studio VA-HIT ha seguito 2.531 uomini coronaropatici (dei quali 392 diabetici) con colesterolo HDL inferiore a 40 mg/dl e LDL inferiore a 140 mg/dl; questi pazienti sono stati trattati con gemfibrozil (1.200 mg al giorno) o placebo per una media di 5,1 anni. Nei pazienti con diabete il gemfibrozil produsse una riduzione relativa del 32% del rischio di eventi cardiovascolari maggiori.

Nello studio FIELD vennero arruolati 9.795 pazienti diabetici con o senza vasculopatia, con colesterolo totale compreso tra 115 e 250 mg/dl, trattati con placebo o con 200 mg al giorno di fenofibrato per circa 5 anni.

Gli eventi coronarici non risultarono significativamente diversi nei due gruppi, ma risultarono significativamente ridotti nel gruppo a fenofibrato gli eventi cardiovascolari totali (soprattutto per un minor numero di infarti miocardici non fatali e di rivascolarizzazioni). In questo studio un numero consistente di pazienti a placebo aveva intrapreso comunque una terapia con statine.

Una recente meta-analisi di 14 studi di intervento condotti con le statine su 90.056 pazienti, nei quali erano inclusi 18.686 pazienti diabetici ha riconfermato l'utilità di questo tipo di terapia nella prevenzione cardiovascolare anche dei pazienti diabetici.

L'analisi dei pazienti diabetici in questi grandi studi di prevenzione cardiovascolare con terapia ipolipidemizzante mostra quindi che la riduzione del colesterolo totale (e LDL) (o l'aumento delle HDL in pazienti coronaropatici)

■ ■ ■ *L'ultimo Report del National Cholesterol Education Program Expert Panel (ATP III) suggerisce che in ogni persona di più di 20 anni di età è utile ottenere una valutazione del rischio vascolare includendo anche un dosaggio dei principali lipidi plasmatici.*

ottiene una riduzione degli eventi coronarici.

Sia le linee guida per la prevenzione della macroangiopatia nei diabetici dell'Adult Treatment Panel III del NCEP-USA che quelle della American Diabetes Association suggeriscono di mantenere nel diabetico coronaropatico un colesterolo LDL inferiore a 100 mg/dl (con l'opzione di portarlo a meno di 70 mg/dl) e comunque di utilizzare precocemente le statine considerando i diabetici come pazienti da trattare con gli stessi criteri della prevenzione secondaria.

L'Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - Lipid Lowering Treatment (ALLHAT-LLT) a differenza degli studi sopra citati, non ha confrontato un farmaco (pravastatina) con il placebo, ma con le normali cure in soggetti ipertesi moderatamente ipercolesterolemici con almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare. Dopo un follow-up medio di 4,8 anni è emerso che la terapia con statina rispetto alle cure usuali (soggetti molto spesso trattati con statine), non riduce in maniera statisticamente significativa la mortalità per tutte le cause, la morte per coronaropatia e gli infarti. Occorre peraltro segnalare che tra tutti gli studi clinici con statine, nell'ALLHAT-LLT viene riportata la minore differenza in valori di colesterolemia tra il gruppo trattato con il farmaco ed il gruppo di confronto.

L'Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) è uno studio di prevenzione primaria condotto in ipertesi non dislipidemici senza pregressa patologia coronarica ma con almeno tre fattori di rischio vascolare nei quali la terapia con ipocolesterolemizzanti non fosse chiaramente indicata. Tra 19.342 pazienti ipertesi già in terapia anti-ipertensiva, sono stati scelti 10.305 pazienti con colesterolemia totale inferiore a 240 mg/dl che sono stati trattati con atorvastatina 10 mg al giorno oppure placebo.

Dopo un follow-up medio di 3,3 anni tale terapia ridusse l'infarto fatale e non fatale in maniera statisticamente significativa, con un beneficio che fu apparente già nel primo anno di trattamento.

La frequenza di eventi cardiovascolari maggiori o procedure di rivascolarizzazione fu pari

al 9,2% tra i trattati ed al 11,9% nel gruppo a placebo. Questo studio in partecolare, assieme ai sottogruppi dei pazienti ipertesi degli altri studi di prevenzione cardiovascolare con farmaci ipolipidemizzanti, dimostra che anche nei pazienti ipertesi la riduzione del colesterolo totale ed LDL contribuisce ad ulteriormente ridurre le complicanze

cardiovascolari.

L'insufficienza renale cronica è caratterizzata da un alterato metabolismo lipoproteico, che è responsabile dell'aumentato rischio di patologie cardiovascolari nei pazienti nefropatici. In tali pazienti, la dislipidemia rappresenta anche un importante fattore negativo per la progressione dell'insufficienza renale.

Da una review su numerosi lavori condotti negli ultimi anni emerge che le statine possono avere un effetto importante sulla prevenzione della malattia cardiovascolare nella popolazione generale, e che nei pazienti con IRC conservano la loro efficacia ipolipemizzante, senza peraltro incrementare l'incidenza di effetti collaterali.

La ri-analisi di grandi trials epidemiologici nella popolazione generale ha confermato che le statine forniscono protezione cardiovascolare anche in soggetti con IRC. Questi dati sono stati in parte confermati dai risultati del 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie) e dell'Alert, effettuati rispettivamente in pazienti diabetici in dialisi e in pazienti renali trapiantati. I dati di altri studi quali AURORA, SHARP, RENal and Vascular End stage Disease ed ESPLANADE, sono stati disegnati per dimostrare definitivamente che le statine prevengono gli eventi cardiovascolari nella popolazione IRC proprio come nella popolazione generale.

Per questi motivi l'American Heart Association ha raccomandato che il NCEP includa l'insufficienza renale cronica nel gruppo ad altissimo rischio con il più basso target di C-LDL.

In Italia la pubblicazione della 3° edizione delle linee guida della SIN (Società Italiana di Nefrologia), sulla base di evidenze sperimentali, suggerisce che le statine siano raccomandate in pazienti IRC (in pre-dialisi).

In queste linee guida è presentata l'efficacia nella protezione cardiaca e renale delle



statine, senza evidenza di particolari effetti indesiderati. Sono state valutate 3 review e 36 lavori randomizzati selezionati da Cochrane Library e Renal Health Library (update 2005).

Ne emerge che, nonostante le statine non producano beneficio sulla riduzione del rischio di raddoppio della creatinina serica o peggioramento della malattia renale, sembrano essere associate a una significativa riduzione del rischio di eventi cardiovascolari e mortalità in pazienti IRC e in pazienti renali trapiantati, senza aumento significativo dell'incidenza di rabdomiolisi o tossicità epatica. È necessario comunque che questi dati siano confermati da ulteriori futuri studi in popolazioni selezionate (AU-RORA, SHARP).

**LINEE GUIDA ED OBIETTIVI TERAPEUTICI**

Sulla base delle osservazioni epidemiologiche vengono costruite le cosiddette carte del rischio, che sono strumenti utili per definire la prognosi da un punto di vista cardiovascolare in un determinato soggetto. Le carte del rischio (o il loro equivalente calcolo con algoritmi specifici) non permettono però di valutare l'utilità ed il tipo di intervento più adeguato per modificare tale prognosi. L'intervento viene invece suggerito dalle linee guida o consensus, nelle quali vengono indicati gli obiettivi più appropriati per ogni tipo di fattore di rischio (o di paziente).

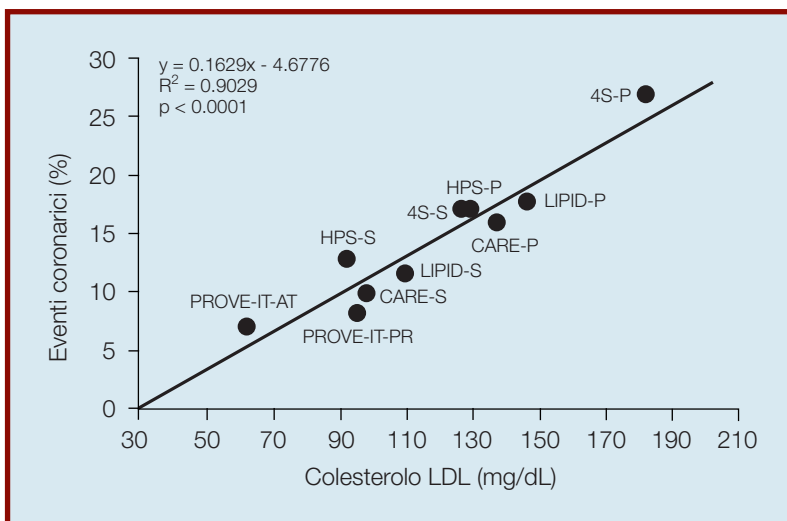
Le più recenti linee guida internazionali, nonché strumenti normativi nazionali come la nota

13 vigente in Italia, fanno riferimento alla stima del cosiddetto rischio cardiovascolare globale per individuare i pazienti nei quali è più opportuno prescrivere farmaci preventivi come le statine e danno precise indicazioni sugli obiettivi terapeutici da raggiungere.

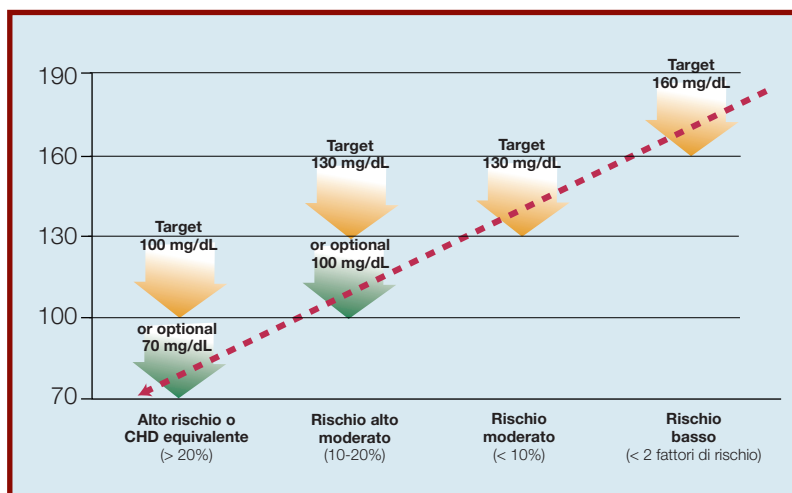
Le indicazioni riportate nelle linee guida internazionali di più recente pubblicazione sono state modificate nel tempo, sulla base delle esigenze terapeutiche emerse sia da studi osservazionali come il MRFIT, secondo cui esiste una relazione graduale tra patologie cardiovascolari e colesterolemia che continua fino a bassi valori, sia da metanalisi di studi interventistici di trattamento dell'ipercolesterolemia con statine, tra cui il lavoro di O'Keefe et al., 2004 (Figura 3).

Sulla base di queste evidenze sperimentali le linee guida americane NCEP ATP II del 2001 sono state aggiornate nel 2004 ad NCEP ATP III (Grundy et al.) con abbassamento degli obiettivi terapeutici in soggetti con rischio moderatamente elevato o elevato; è stata introdotta inoltre una categoria con un target opzionale a 70 mg/dl in termini di colesterolemia LDL, per i soggetti con un rischio particolarmente elevato (Figura 4).

Una successiva metanalisi del 2006, parzialmente sovrapponibile a quella di O'Keefe et al. (Cannon CP et al., 2006), su quattro studi nei quali sono stati confrontati dosaggi diversi della stessa statina o di statine differenti, mostra differenze in termini di efficacia ipolipemizzante tra la terapia standard e la terapia intensiva e come negli studi citati (PRO-



**FIGURA 3**



**FIGURA 4** Obiettivi per il colesterolo LDL in funzione del rischio cardiovascolare.

VE-IT, A-to-Z, TNT, IDEAL) si ottengono in media valori della colesterolemia LDL sui 100 mg per il gruppo a intervento standard e intorno ai 75 mg per la terapia intensiva. Nella meta-analisi di Cannon la riduzione del rischio di morte coronaria o di infarto miocardico (l'endpoint principale della maggior parte degli studi di intervento e di prevenzione cardiovascolare) è ridotta in maniera significativa: il rischio relativo è ridotto del 16% con un'altissima significatività statistica.

Successivamente a queste pubblicazioni ed alla ufficializzazione del documento ATP III, nel 2006, anche l'American Heart Association e l'American College of Cardiology hanno modificato le loro linee guida per la prevenzione secondaria introducendo valori target più bassi per la colesterolemia LDL (Smith et al., 2006) Nel ribadire gli obiettivi terapeutici dell'ATP III, le linee guida AHA/ACC suggeriscono per il gruppo dei pazienti ad alto rischio un obiettivo raccomandato per l'LDL-colesterolo al di sotto dei 100 mg/dl e un obiettivo ragionevole al di sotto di 70 mg/dl, da ottenersi anche con combinazioni di farmaci.

Anche le linee guida su popolazioni di pazienti più specifiche (diabete di tipo 1 e 2, stroke) volgono l'attenzione alle dislipidemie ed al loro trattamento.

Nelle più recenti Linee Guida ESC/EASD cardiologi e diabetologi in Europa riconoscono l'urgenza di intervento sui fattori di rischio cardiovascolare nel paziente diabetico e raccomandano un trattamento dell'ipercolesterolemia nei diabetici già a partire da livelli di colesterolo totale >135 mg/dl con obiettivo C-

LDL <70-77 mg/dl, uniformandosi alle ATP III.

Le Linee Guida SPREAD infine suggeriscono che, pur non essendovi una documentata dimostrazione dell'utilità di utilizzare le statine nella prevenzione secondaria dell'ictus, è comunque opportuno introdurre in soggetti ad alto rischio di malattia aterosclerotica, in particolare modo in pazienti diabetici o con precedenti di coronaropatia o di ictus, anche in presenza di valori di colesterolo nei limiti della norma, considerando la diminuzione del 20% di eventi ischemici diversi all'ictus.

La convenienza di ottenere valori di colesterolemia più bassi in determinati pazienti rende pertanto necessario, soprattutto in questi ultimi, un intervento più intensivo per la riduzione del colesterolo.

Le modificazioni della dieta da sole possono parzialmente correggere dislipidemie con una forte componente alimentare; d'altra parte, anche se non permette di raggiungere gli obiettivi terapeutici, una dieta appropriata è comunque utile a correggere diversi fattori di rischio cardiovascolari, quali il sovrappeso corporeo o l'iperinsulinismo.

Nelle ipercolesterolemie spesso i risultati della sola dieta sono insufficienti e si associano quindi specifici farmaci ipocolesterolemizzanti, come le statine o l'ezetimibe.

In conclusione, ripercorrendo la breve storia degli studi che hanno riguardato i rapporti tra colesterolo e malattia aterosclerotica pare che vi siano delle solide basi razionali che giustificano, a molteplici livelli di evidenza, le indicazioni delle attuali linee guida su questo argomento.

## LETTURE CONSIGLIATE

- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (Suppl 1): S4.
- Anitschkow N. Ueber die Veränderungen der Kaninchenaorta bei experimenteller Cholesterinsteatose. *Beitr Pathol Anat* 1913; 56: 379-404.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1495-1504.
- Cholesterol Treatment Trialists Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685.
- Consensus Conference. Lowering blood cholesterol to prevent heart disease. *JAMA* 1985; 253: 2080-2086.
- Dayton S, Pearce ML, Goldman H, Harnish A, Plotkin D, Shickman M, Winfield M, Zager A, Dixon W. Controlled trial of a diet high in unsaturated fat for prevention of atherosclerotic complications. *Lancet* 1968; 2: 1060-1062.
- de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*. 2004; 292: 1307-1316.
- de Nicola L, et al. *Giornale italiano di nefrologia: organo ufficiale della Società Italiana di Nefrologia*, 2007; 24 (Suppl 37): 83-90.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of the AFCAPS/TexCAPS. Air Force/ Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615-1622.
- Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486.
- Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels. Subgroup analysis in the Cholesterol And Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation* 1998; 98: 2513.
- Grundey MS, Cleeman IJ, Merz NB, et al. Implication of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-239.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005.
- Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J III. Factors of risk in the development of coronary heart disease - six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1961; 55: 33-50.
- Keys A. Coronary heart disease in seven countries. 1970. *Nutrition* 1997; 13: 250-252.
- Khachadurian A K. The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. *Am J Med* 1964; 37: 402-407.
- Koskinen P, Manttari M, Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Frick MH. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care* 1992; 15, 820.
- Larosa JC, Grundey SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-1435.
- Leren P. The Oslo diet-heart study. Eleven-year report. *Circulation* 1970; 42: 935-942.
- Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005; 111: 3481-3488.
- Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *J Am Med Assoc* 1984; 251: 365-374.
- Macheboeuf MA. Recherches sur les phosphoaminolipides et les stérides du sérum et du plasma sanguins. *Bull Soc Chim Biol* 1929; 11: 268-293.
- Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, Kuller LH, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361.662 men. *Lancet* 1986; 2: 933-936.
- McGinley J, Jones H, Gofman J. Lipoproteins and xanthomatous diseases. *J Invest Dermatol* 1952; 19: 71-82.
- Miettinen M, Turpeinen O, Karvonen MJ, Elosuo R, Paavilainen E. Effect of cholesterol-lowering diet on mortality from coronary heart disease and other causes. A twelve-year clinical trial in men and women. *Lancet* 1972; 2: 835-838.
- Müller C. Angina pectoris in hereditary xanthomatosis. *Arch Intern Med* 1939; 64: 675-700.
- O'Keefe JH Jr et al. Optimal low-density lipoprotein

- is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(11): 2142-2146.
- O'Keefe et al.(Cannon CP et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(3): 438-445.
- Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, et al. High-dose atorvastatin versus usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 2437-2445.
- Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind BM, et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1990; 322: 1700-1707.
- Poole JCF, Florey HW. Changes in the endothelium of the aorta and the behavior of macrophages in experimental atheroma of rabbits. *J Pathol* 1958; 75: 245-252.
- Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G for the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. *Diabetes Care* 1997; 20: 614.
- Russ E M, Eder HA, Barr DP. Protein-lipid relationships in human plasma. I. In normal individuals. *Am J Med* 1951; 11: 468-479.
- Robertson TL, Kato H, Rhoads GG, Kagan A, Marmot M, Syme SL, Gordon T, Worth RM Belsky JL, Dock DS, Miyanishi M, Kawamoto S. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California. Incidence of myocardial infarction and death from coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1977; 39: 239-243.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341: 410.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moyé LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-1158.
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-1630.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlaneet PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307.
- Smith CS et al. AHA/ACC Guideline for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. *Circulation* 2006; 113: 2363-2372.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. *JAMA* 2002; 288: 2998-3007.
- The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849.
- The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
- The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
- The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549-59.
- Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP, Feinleib M, Mc-Namara PM, Kannel WB. Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring Study: role of lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 1980; 46: 649-654.