

## Ipercolesterolemia e Aterosclerosi: mito o realtà

“The more LDL there is in the blood, the more rapidly atherosclerosis develops” così nel 1984 sentenziarono i premi Nobel Michael Brown e Joseph Goldstein e da allora la ricerca si è sviluppata su quella ipotesi fino ad arrivare alla definizione “lower is better” dopo i risultati dello studio IMPROVE-IP. Però l’ipotesi lipidica è fonte di forti contrasti tra i ricercatori, molti dei quali riuniti in un’associazione chiamata The International Network of Cholesterol Skeptics (THINCS [www.thinCs.org](http://www.thinCs.org) ). Secondo questi ricercatori non esiste correlazione tra Colesterolo-LDL e il grado di aterosclerosi così come non esiste correlazione tra abbassamento del Colesterolo-LDL e miglioramento dell’aterosclerosi. (1) Anche gli scettici riconoscono che il trattamento con le statine sembra ridurre gli eventi coronarici, ma un’ispezione attenta mostra come il beneficio sia molto più limitato rispetto a quanto è stato raccontato ai medici e al pubblico, e che l’effetto potrebbe derivare da altri meccanismi piuttosto che alla riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo. A sostegno della loro ipotesi citano vari studi: studi autoptici in cui si dimostra la mancanza di correlazione tra livelli di Colesterolo e grado di aterosclerosi tranne in studi su individui con Colesterolo molto alto come nell’ipercolesterolemia famigliare; studi su coronarografie e angiografie di vasi periferici. Gli stessi premi Nobel Brown and Goldstein si erano accorti che tra i pazienti con Ipercolesterolemia Famigliare (sia omo che eterozigote) c’è considerevole variazione nella progressione dell’aterosclerosi nonostante gli elevati valori di LDL.

Ma, allora, se il Colesterolo-LDL non è correlato al grado di aterosclerosi e la progressione dell’aterosclerosi come mai un alto colesterolo è considerato un marker di malattia cardiovascolare? Un’ipotesi è che il colesterolo alto potrebbe essere secondario a fattori che promuovono la malattia cardiovascolare causando ipercolesterolemia allo stesso tempo come la sedentarietà, lo stress, il fumo di sigaretta e l’obesità. Infatti uno studio (2) mostrò che i pazienti ricoverati per sindrome coronarica acuta avevano una media di Colesterolo-LDL di 104. Un Colesterolo-LDL < di 70 fu visto nel 17% dei pazienti e circa la metà dei pazienti aveva un Colesterolo-LDL < di 100. Il recente studio ACCELERATE, con oltre 12.000 pazienti con fattori di rischio molto alti, (43) ha valutato l’impatto del Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibitor (CETP) Evacetrapib sugli outcome cardiovascolari. Nonostante l’Evacetrapib abbia aumentato l’HDL del 130% e ridotto l’LDL del 37% (media 55 mg/dl) non ha mostrato una riduzione degli outcome compositi cardiovascolari. Già in passato questi nuovi farmaci sono stati sperimentati senza successo, studio ILLUMINATE con Torcetrapib, dal-OUTCOMES con il Dalcetrapib e REVEAL con anacetrapib.

Il successo dei trials delle statine nell'abbassare gli eventi cardiovascolari si riferisce ad outcome clinici ma non studia l'influenza del LDL-C sulla progressione dell'aterosclerosi. Pertanto gli effetti benefici delle statine, osservati nei trials clinici, non sono da ricondurre all'abbassamento del LDL-C ma ad altri fattori come l'effetto pleiotropico.

Il principale effetto pleiotropico delle statine consiste nella riduzione delle proteine regolatrici che legano la guanosinatrifosfato (GTP) attraverso il blocco della produzione di farnesil-pirofosfato. Alcuni effetti benefici mediati da questi processi sono in grado di migliorare la funzione endoteliale. Proprio a livello endoteliale si estrinseca maggiormente l'effetto pleiotropico delle statine attraverso l'up-regolazione dell'ossido nitrico sintetasi (eNOS), la riduzione della proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari (VSMC), dell'attività piastrinica, dello stress ossidativo, dell'infiammazione e la stabilizzazione della placca aterosclerotica.

Un pò di storia (3-9)

1815 La scoperta del colesterolo (1815) viene attribuita al chimico francese Michel-Eugène Chevreul che lo isolò da calcoli della colecisti e a cui dette il nome di colesterina (cholè = bile, steròs = solido).

1829, il termine aterosclerosi venne introdotto da Jean Lobstein. Dopo si formarono due scuole di pensiero: Rudolf Virchow postulava un'iniziale formazione di conglomerati cellulari nella parete aortica, mentre Carl von Rokitansky suggeriva un'iniziale trauma meccanico della parete vasale e le tossine davano origine alla disfunzione endoteliale con successiva infiammazione.

1852 Rudolf Virchow descrive aspetti infiammatori della placca aterosclerotica (infiltrazione parvicellulare).

Virchow R. Über parenchymatöse Entzündung. Virchows Arch. Pat. Anat. 4: 261, 1952.

1800-1900 Saltuarie descrizioni di pazienti con xantomi, angina e morte improvvisa.

1910 L'aorta di pazienti con aterosclerosi contiene una maggiore quantità di colesterolo rispetto all'aorta normale.

Windaus A. Über den Gehalt nirmaler and atheroscleroser Aorten an Cholesterin und Cholesterinestern. Hoppe-Seyler's Z. Physiol Chem. 67: 174-175, 1910.

1913 Induzione di aterosclerosi coronarica e aortica nel coniglio alimentato con dieta ricca di colesterolo.

Anitschkow N.N., Chalatov S. Über Experimentelle Cholesterin-steatose und ihre Bedeutung für die Anstehung einiger pathologischer Prozesse. Zentralbl. Allg. Pathol. Anat. 24: 1-9, 1913.

1927 Descrizione della catena enzimatica che dal colesterolo porta alla formazione degli acidi biliari.

Wieland H.O. - Premio Nobel

1928 Descrizione delle tappe enzimatiche che dal colesterolo portano alla formazione degli ormoni steroidei.

Windaus A.O.R. - Premio Nobel

1929 Miglioramento del metodo chimico di dosaggio del colesterolo plasmatico.

Macheboeuf M.A. Recherches sur le phosphoaminolipides et le sterides du serum et du plasma sanguins. Bull. Soc. Chim. Biol. 11: 268-293, 1929.

1938 Descrizione di famiglie con associazione di ipercolesterolemia, xantomatosi e cardiopatia ischemica precoce; la associazione è trasmessa in modo dominante; viene coniato il termine familial hypercholesterolemia (FH).

Müller K. Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris. Acta Med. Scand. 89: 75-80, 1938.

1949 I lipidi plasmatici sono trasportati in complessi lipidoproteici (lipoproteine). Isolamento e caratterizzazione chimico-fisica delle lipoproteine plasmatiche con ultracentrifuga analitica.

Gofman J.W., Lindgren F.T., Helliott H. Ultracentrifugal studies of lipoproteins of human serum. J. Biol. Chem. 179: 973-979, 1949.

1952 Metodo chimico laborioso ma molto preciso (di riferimento per CDC di Atlanta) di dosaggio del colesterolo plasmatico.

Abell L.L., et al. A simplified method for the estimation of total cholesterol in serum and demonstration of its specificity. J. Biol. Chem. 195: 357-366, 1952.

1955 Scoperta della lipasi lipoproteica e comprensione del suo ruolo nel catabolismo delle lipoproteine.

Korn E.D. Clearing factor, a heparin-activated lipoprotein lipase. *J. Biol. Chem.* 215: 15-26, 1955.

1955 Impiego dell'ultracentrifuga preparativa per lo studio delle lipoproteine plasmatiche.

Havel R.J., Eder H.A., Bragdon J.H. The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoprotein in human serum. *J. Clin. Invest.* 34: 1345-1353, 1955.

1958 Seven Countries Study. Correlazione positiva tra colesterolemia e mortalità coronarica in Paesi con differenti livelli di colesterolo plasmatico.

Keys A. Seven Countries Study. Lessons from serum cholesterol studies. *Ann. Intern. Med.* 48: 83-94, 1958.

1961 Framingham Study. L'aumento del colesterolo viene riconosciuto come fattore di rischio di cardiopatia ischemica.

Kannel W.B., Dawber T.R., Kagan A., Revotskie N., Stokes J. trd: Factors of risk in the development of coronary heart disease - six year follow-up experience. The Framingham study. *Ann. Intern. Med.* 55: 33-50, 1961.

1963 Scoperta della lipoproteina (a)-Lp(a).

Berg K. A new serum type system in man. The Lp system. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 59: 369-382, 1963.

1964 Descrizione delle tappe metaboliche che portano alla sintesi del colesterolo a partenza dall'Acetil-CoA. Idrossi-metil CoA Reduttasi come enzima "rate limiting".

Bloch K.E., Lynen F. - Premio Nobel 1964.

1964 Identificazione dell'enzima Lecitina-colesterol-aciltransferasi (LCAT) nel plasma umano.

Glomset J.A., Wright J.L. Some properties of a cholesterol esterifying enzyme in human plasma *Biochim. Biophys. Acta* 89: 266-276, 1964.

1964 Prima descrizione della malattia di Tangier.

Fredrickson D.S. The inheritance of high density lipoprotein deficiency (Tangier Disease) J. Clin. Invest. 43: 228-236, 1964.

1967 Viene proposta una classificazione fenotipica delle iperlipidemie basata sul dosaggio dei lipidi e della elettroforesi su carta delle lipoproteine.

Fredrikson D.S., Levy R.I., Lees R.S. Fat transport in lipoproteins - an integrated approach to mechanisms and disorders. New Engl. J. Med. 276: 34-42, 94-103, 148-156, 215-225, 273-281, 1967.

1967 Drastica e persistente riduzione della colesterolemia dopo bypass ileale parziale in pazienti con grave ipercolesterolemia.

Buchwald H., Varco R. Partial ileal by-pass for hypercolesterolemia and atherosclerosis. Surg. Gynec. Obstet. 124: 1231-238, 1967.

1967 Prima descrizione del deficit di LCAT.

Norun K., Gjone E. Familial serum-cholesterol esterification failure. A new error of metabolism. Biochim. Biophys. Acta 144: 698-700, 1967.

1968 Lipoproteine HDL e rimozione del colesterolo dai tessuti periferici. Un'ipotesi.

Glomset J.A. The plasma lecithin-cholesterol acyltransferase reaction. J. Lipid Res. 9: 155-67, 1968.

1969 Ipobetalipoproteinemia familiare: malattia autosomica dominante dovuta a ridotti livelli di colesterolo nel sangue.

Mars H., Lewis L.A., Robertson A.L. Jr, Butkus A., Williams G.H. Jr. Familial hypo-beta-lipoproteinemia: a genetic disorder of lipid metabolism with nervous system involvement. Am J Med. 46: 886-900, 1969.

1969 Prima dimostrazione di prevenzione della cardiopatia coronarica con dieta a basso contenuto di lipidi.

Dayton S., Pearce M.L. Prevention of coronary heart disease and other complications of atherosclerosis by modified diet. Am. J. Med. 46: 751-762, 1969.

1971 Lo studio di Framingham conferma la correlazione positiva tra colesterolemia e mortalità coronarica.

Kannel W.B., et al. Serum cholesterol, lipoproteins and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann. Intern. Med.* 74: 1-12, 1971.

1972 Prima caratterizzazione delle apoproteine delle lipoproteine.

Alaupovic P., Lee D.M., McConathy W.J. Studies on the composition and structure of plasma lipoproteins. *Biochim. Biophys. Acta* 260: 689:707,1972.

1972 Esiste una correlazione positiva anche tra trigliceridi plasmatici e cardiopatia ischemica.

Carlsson L.A., Böttiger L.E. Ischaemic heart disease in relation to fasting levels of plasma triglycerides and cholesterol. Stockholm Prospective Study. *Lancet* i: 865-868, 1972.

1972 Primo studio europeo che documenta una riduzione della mortalità coronarica con dieta a basso contenuto di colesterolo.

Miettinen M., Turpeinen O., Karvonen M.J. Effect of cholesterol-lowering diet on mortality from coronary heart disease and other causes. *Lancet* i:835-838, 1972.

1973 Viene documentata la conversione delle VLDL in IDL e LDL.

Eisenberg S., Bilheimer D.W., Levy R.I., Lindgren F.T. On the metabolic conversion of human plasma very low density lipoprotein in to low density lipoprotein. *Biochim. Biophys. Acta* 326: 361-367, 1973.

1974 Il catabolismo delle LDL avviene attraverso un sistema recettoriale; distinzione tra soggetti ipercolesterolemici omo ed eterozigoti. Inizia la storia delle basi molecolari della omeostasi del colesterolo.

Brown M.S., Goldstein J.L. Familial hypercholesterolemia defective binding of lipoproteins to cultured fibroblasts associated with impaired regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 71: 788, 1974, Brown M, Goldstein J (Premio Nobel).

1975 Scoperta delle statine. Contemporaneamente nei Laboratori Merck (mevinolina) e Akira Endo (monacolina K).

1975 La sfida parzialmente riuscita di Clofibrato e Acido Nicotinico nella prevenzione secondaria dell'infarto.

Coronary Drug Project Research Group: Clofibrate and Niacin in coronary heart disease. JAMA 231: 360-381, 1975.

1975 Viene proposta la tecnica del plasma exchange nel trattamento della FH omozigote.

Thompson G.R., Lowenthal R., Myant N.B. Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolemia. Lancet i: 1208-1211, 1975.

1975 Lipoproteine HDL e rimozione del colesterolo dalla parete arteriosa. Un'ipotesi.

Miller G.J., Miller N.E. Plasma high density lipoprotein concentration and development of ischaemic heart disease. Lancet 1: 16-19, 1975.

1975 Iperalfalipoproteinemia familiare e i rapporti con la longevità.

Avogaro P., Cazzolato G. Familial hyper-HDL-(a)-cholesterolemia. Atherosclerosis 22: 63-77, 1975.

1977 Primo lavoro sull'effetto protettivo delle HDL nei confronti della cardiopatia coronarica.

Gordon T., Castelli W.P. Hjortland M.C., Kannel W.B., Dawber T.R. High density lipoprotein as a protective factor against coronary artery disease. The Framingham study. Am J Med. 62: 707-714, 1977.

1980 Il modello animale spontaneo di Ipercolesterolemia Familiare.

Watanabe Y. Serial inbreeding of rabbits with hereditary hyperlipidemia (WHHL-rabbit) Atherosclerosis 36: 261-268, 1980.

1980 Descrizione del primo mutante della apolipoproteina A-I.

Franceschini G., Sirtori C.R., Capurso A., Weisgraber K.H., Mahley R.W. A-I Milano apoprotein. Decreased high density lipoprotein cholesterol levels with significant lipoprotein modifications and without clinical atherosclerosis. J. Clin. Invest. 66: 892-900, 1980.

1982-1983 Identificazione della cholesteryl ester transfer protein (CETP) e della phospholipid transfer protein (PLTP) nel plasma umano.

Morton R.E., Zilversmith D.B. Purification and characterization of lipid transfer protein(s) from human lipoprotein-deficient plasma. *J. Lipid Res.*23: 1058-1067, 1982.

Tall A.R., Abreu E., Shuman J. Separation of a plasma phospholipid transfer protein from cholesterol ester/phospholipid exchange protein. *J. Biol.Chem.* 258: 2174-2180, 1983.

1983-1987 Avvento della biologia molecolare. Clonaggio dei geni delle apolipoproteine, del recettore LDL, di LCAT, CETP e PLTP.

1984 La riduzione del colesterolo LDL con colestiramina riduce l'incidenza della cardiopatia coronarica.

The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results: I Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 251: 351-364, 1984.

1985 Documento di consenso: Ridurre il colesterolo per prevenire la cardiopatia coronarica.

Consensus Development Conference on Lowering Blood Cholesterol to Prevent Heart Disease. National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) and the National Institutes of Health. *JAMA* 253: 2080-2086, 1985.

1987 Possibile regressione dell'aterosclerosi coronarica con terapia ipocolesterolemizzante.

Blankenhorn D.H. et al. Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA* 257: 3233-3240, 1987.

1989 Iperalfalipoproteinemia familiare dovuta a mutazioni di CETP.

Brown M.L. et al. Molecular basis of lipid transfer protein deficiency in a family with increased high density lipoproteins. *Nature* 342: 448-451, 1989.

1992 MRFIT: il più grande studio sui rapporti tra livelli di colesterolo e mortalità cardiovascolare.

Neaton J.D., Blackburn H., Jacobs D., et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial: Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch.Intern. Med.* 152: 1490-1500, 1992.

1992-1993 Microsomal triglyceride transfer protein (MTP), una proteina coinvolta nella produzione epatica ed intestinale delle lipoproteine contenenti apoB.

Wetterau J.R., Aggerbeck L.P., Bouma M.E., et al. Absence of microsomal triglyceride transfer protein in individuals with abetalipoproteinemia. *Science* 258: 999-1001, 1992.

Sharp D., Blinderman L., Combs K.A., et al. Cloning and gene defects in microsomal triglyceride transfer protein associated with abetalipoproteinemia. *Nature* 365: 65-69, 1993.

1994 Lavoro 4S. Il trattamento con simvastatina riduce la mortalità coronarica in pazienti ipercolesterolemici in prevenzione secondaria.

Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344: 1383-1389, 1994.

National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 89: 1333-1445, 1994.

1994-1996 Ezetimibe come inibitore dell'assorbimento intestinale del colesterolo.

Burnett D.A., Caplen M.A., Davis H.R., Burrier R.E., Clader J.W. 2-Azetidinones as inhibitors of cholesterol absorption. *J. Med. Chem.* 37: 1733-1736, 1994.

Clader J.W., Burnett D.A., Caplen M.A., et al. 2-Azetidinone cholesterol absorption inhibitors: structure activity relationships on the heterocyclic nucleus. *J. Med. Chem.* 39: 3684-3693, 1996.

1995-2001 Ipercolesterolemia Autosomica Recessiva (ARH)

Zuliani G., Vigna G.B., Corsini A., Maioli M., Romagnoni F., Fellin R.. Severe hypercholesterolaemia: unusual inheritance in an Italian pedigree. *Eur. J. Clin. Invest.* 25: 322-331, 1995.

Zuliani G., Arca M., Signore A., Bader G., Fazio S., Chianelli M., Bellosta S., Campagna F., Montali A., Maioli M., Pacifico A., Ricci G., Fellin R. Characterization of a new form of inherited hypercholesterolemia Familial recessive hypercholesterolemia. *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* 19: 802-809, 1999.

Garcia C.K., Wilund K., Arca M., Zuliani G., Fellin R. Maioli M., Calandra S., Bartolini S., Cossu F., Grishin N., Barne R., JCohen.C., Hobbs H.H. Autosomal recessive Hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science* 292: 1394-1398, 2001.

1995 WOSCOPS: primo studio di prevenzione primaria con una statina.

Shepherd J., et al. Prevention of Coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *New Engl. J. Med.* 333: 1301-1307,1995.

1997 La via metabolica che controlla l'espressione di geni coinvolti nella omeostasi cellulare del colesterolo.

Brown, M.S., and Goldstein, J.L. The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. *Cell* 89: 331-340, 1997.

1997-1999 Iniziano gli studi di randomizzazione Mendeliana riguardanti varianti di geni del metabolismo lipoproteico, i livelli di lipidi plasmatici ed il rischio cardiovascolare.

Wittrup H.H., Tybjaerg-Hansen A., Abildgaard S., Steffensen R., Schnohr P., Nordestgaard B.G. A common substitution (Asn291Ser) in lipoprotein lipase is associated with increased risk of ischemic heart disease *J. Clin. Invest.* 99: 1606-1613, 1997.

Wittrup H.H., Tybjaerg-Hansen A., Steffensen R., Deeb S.S., Brunzell J.D., Jensen G., Nordestgaard B.G. Mutations in the lipoprotein lipase gene associated with ischemic heart disease in men. The Copenhagen city heart study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 19: 1535-1540, 1999.

1999 Riproposizione dell'ipotesi infiammatoria dell'aterosclerosi.

Ross R. Atherosclerosis and inflammatory diseases. *New Engl. J. Med.* 340: 115-126, 1999.

1999 Mutazioni del trasportatore ABCA1 nella malattia di Tangier.

Brooks-Wilson A., et al. Mutations in ABCA1 in Tangier disease and familial high density lipoprotein deficiency, *Nature Genet.* 22: 336-345,1999.

2001 Identificazione dell'apolipoproteina A-V e suo ruolo nel metabolismo dei trigliceridi.

Pennacchio L.A., Olivier M., Hubacek J.A., Cohen J.C., Cox D.R., Fruchart J-C., Krauss R.M., Rubin E.M. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. *Science* 294: 169-173, 2001.

2001 I trasportatori ABCG5-ABCG8 e le basi genetiche della sitosterolemia.

Hubacek J.A., Berge K.E., Cohen J.C., Hobbs H.H. Mutations in ATP-cassette binding proteins G5 (ABCG5) and G8 (ABCG8) causing sitosterolemia. *Hum. Mutat.* 18: 359-360, 2001.

2002 La simvastatina reduce in modo significativo gli eventi cardiovascolari in pazienti con cardiopatia coronarica, ictus, arteriopatia degli arti inferiori, diabete indipendentemente dal valore iniziale del colesterolo plasmatico.

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* 360: 7-22, 2002.

2002 Lo studio PROCAM. Le HDL modulano il rischio di malattia coronarica indotto dalle LDL.

Assmann G., Cullen P., Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10 year follow-up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. *Circulation* 105: 310-315, 2002.

2002 Consensus: La riduzione della colesterolemia deve essere proporzionale al livello del rischio cardiovascolare globale.

National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. *Circulation* 106: 3143-3421, 2002.

2003 Modulazione del recettore LDL da parte di proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9).

Abifadel M., et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat. Genet.* 34: 154-156, 2003.

2004 NPC1L1: una proteina coinvolta nell'assorbimento intestinale del colesterolo è sensibile all'effetto dell'ezetimibe.

Altman S.W., Davis H.R., Zhu L.J., et al. Nieman-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption, *Science* 303: 1201, 2004.

Davis H.R., Zhu L.J., Hoos L.M. et al. Niemann-Pick C1Like 1 (NPC1L1) is the intestinal phytosterol and cholesterol transporter and a key modulator of cholesterol homeostasis. *J. Biol. Chem.* 279: 33586-33592, 2004.

2005 Deficit genetico di apolipoproteina A-V nell'uomo.

Priore Oliva C., Pisciotto L., Li Volti G., et al. Inherited apolipoprotein A-V deficiency in severe hypertriglyceridemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 25: 411-417, 2005.

2006-2013 La sfida farmacologica alla FH omozigote. Oligonucleotidi antisense ed inibizione della sintesi della apoB.

Kastelein J.J., Wedel M.K., Baker B.F., et al. Potent reduction of apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol by short term administration of an antisense inhibitor of apolipoprotein B. *Circulation* 114: 1729-1735, 2006.

Lomitapide ed inibizione della microsomal triglyceride transfer protein

(MTP): nuovo farmaco per il trattamento dell'ipercolesterolemia familiare omozigote.

Cuchel M., Bloedon L.T., Szapary P.O., et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia *New Engl. J. Med.* 356: 148-156, 2007.

Cuchel M., Meagher E.A., du Toit Theron H., et al. Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 381:40-46, 2013.

Anticorpi monoclonali anti-PCSK9.

Duff C.J., Scott M.J., Kirby I.T., Hutchinson S.E., Martin S.L., Hooper N.M. Antibody-mediated disruption of the interaction between PCSK9 and the low-density lipoprotein receptor. *Biochem. J.* 41: 577-584, 2009.

Chan J.C., Piper D.E., Cao Q., et al. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106: 9820-9825, 2009.

Ni Y.G., Condra J.H., Orsatti L., et al. Proprotein convertase subtilisin-like/kexin type 9 (PCSK9) C-terminal domain antibody antigen-binding fragment inhibits PCSK9 internalization and restores low density lipoprotein uptake. *J. Biol. Chem.* 285: 12882-12891, 2010.

2007 GPIHBP1 and LMF1: nuove proteine coinvolte nella lipolisi intravascolare mediata dalla Lipasi Lipoproteica. Beigneux A.P., Davies B.S., Weinstein M.M., et al. Glycolylphosphatidylinositol-anchored high density lipoprotein binding protein 1 plays a critical role in the lipolytic processing of chylomicrons. *Cell. Metab.* 5: 279-291, 2007.

Peterfy M., Ben-Zeev O., Maot et al. Mutation sin LMF1 cause combined lipase deficiency and severe hypertriglyceridemia. *Nat. Genet.* 39: 1483-1487, 2007.

2010 Studi di associazione (Genome Wide Association Study, GWAS) ed identificazione di multipli loci genici che influiscono sui livelli di lipidi nel sangue.

Teslovich T.M., Musunuru K., Smith A.V., Edmondson A.C., Stylianou I.M., Koseki M., Pirruccello J.P., Ripatti S., Chasman D.I., Willer C.J., et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature* 466: 707-713, 2010.

2012-2013 La terapia genica nei difetti genetici di Lipasi Lipoproteica.

Carpentier A.C., Frisch F., Labbé S.M., et al. Effect of alipogene tiparvec (AAV1-LPL(S447X)) on postprandial chylomicron metabolism in lipoprotein lipase-deficient patients *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97: 1635-1644, 2012.

Gaudet D., Méthot J., Déry S., et al. Efficacy and long-term safety of alipogene tiparvec (AAV1-LPLS447X) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial. *Gene Ther.* 20: 361-369, 2013.

2013-2015 Inibizione della produzione di ApoC-III nel trattamento delle gravi ipetrigliceridemie.

Graham M.J., Lee R.G., Bell T.A. 3rd, Fu W., Mullick A.E., Alexander V.J., Singleton W., Viney N., Geary R., Su J., Baker B.F., Burkey J., Crooke S.T., Crooke R.M. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. *Circ Res.* 112: 1479-1490, 2013.

Gaudet D., Alexander V.J., Baker B.F., Brisson D., Tremblay K., Singleton W., Geary R.S., Hughes S.G., Viney N.J., Graham M.J., Crooke R.M., Witztum J.L., Brunzell J.D., Kastelein J.J. Antisense Inhibition of Apolipoprotein C-III in Patients with Hypertriglyceridemia *N Engl J Med.* 373: 438-347,2015.

2015 Dalla classificazione fenotipica alla classificazione genetica delle dislipidemie.

Hegele R.A., Ban M.R., Cao H., McIntyre A.D., Robinson J.F., Wang J. Targeted next-generation sequencing in monogenic dyslipidemias *Curr Opin Lipidol.* 26: 103-113, 2015.

### **L'inganno della statistica**

Nel presentare uno studio gli Autori, furbescamente, usano diversi artifici statistici per dimostrare l'efficacia di un farmaco e confondere il lettore. Uno di questi è la Riduzione del Rischio Relativo (RRR) che enfatizza il risultato a differenza della Riduzione del Rischio Assoluto (RRA) che, invece, è molto modesto. Quindi, usando la riduzione del rischio relativo, i responsabili della ricerca possono dire che la statina, anziché ridurre l'incidenza di infarto miocardico non fatale da 2% a 1%, riduce l'incidenza di infarto miocardico del 50%, dato che 1 è il 50% di 2. Facciamo un esempio usando un famoso e citatissimo RCT, lo studio JUPITER. (28,29,30) In questa ricerca la rosuvastatina o un placebo sono stati somministrati a 17.802 persone sane (8.901 per ciascun gruppo) con un'elevata PCR, ma senza storia di malattia cardiovascolare o elevati livelli di colesterolo. L'obiettivo della ricerca fu di verificare nei due gruppi l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori, definiti come infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, ospedalizzazione per angina instabile, necessità di rivascolarizzazione arteriosa, o morte secondaria ad eventi cardiovascolari. Lo studio fu interrotto dopo un follow-up medio di 1,9 anni invece dei 3,5 anni stabiliti.

End point	Rosuvastatina (8901)		Placebo (8901)		RR (95% IC)	Valore p
	Numero	Tasso per 100/anno	Numero	Tasso per 100/anno		
End Point Primari	142	0,77	251	1,36	0,56 (0,46- 0,69)	<0,00001
IMA non fatale	22	0,12	62	0,33	0,35 (0,22- 0,58)	<0,00001
IMA fatale e non fatale	31	0,17	68	0,37	0,46 (0,30- 0,70)	0.0002
Stroke non fatale	30	0,16	58	0,31	0,52 (0,33- 0,80)	0.003
Qualsiasi Stroke	33	0,18	64	0,34	0,52 (0,34- 0,79)	0.002
Rivascolarizzazione	71	0,38	131	0,71	0,54 (0,41- 0,72)	<0.0001
Ospedalizzazione per angina instabile	16	0,09	27	0,14	0,59 (0,32- 1,10)	0.09
IMA, Stroke o morte cardiovascolare	83	0,45	157	0,85	0,53 (0,40- 0,69)	<0.00001
Morte per ogni causa	198	0,96	235	1,19	0,80 (0,67- 0,97)	0.02
IMA fatale (ogni IMA - IMA fatale)	9		6		1,83 (0,68- 4,86)	0,3
Stroke fatale (ogni Stroke - Stroke non fatale)	3		6		0,50 (0,13- 2,00)	n.s.
IMA fatale + Stroke fatale	12		12			n.s.

Il numero di soggetti che hanno avuto eventi cardiovascolari maggiori fu di 251 (2.8%) nel gruppo di controllo che assumeva il placebo e 142 (1.6%) nel gruppo che assumeva la rosuvastatina. Il rischio relativo (RR) fu del 57% (IC 46%-69%) e la riduzione del rischio relativo (RRR) fu del 43% (IC 31%-54%). La riduzione del rischio assoluto (ARR) fu del 1.2% (IC 0,8%-1,7%) e il numero di persone da trattare (NNT = 100/1.2) 83 (IC 60-126). Il beneficio per quanto riguarda il numero di infarti miocardici fatali e non fatali fu anche meno: ci furono 68 (0.76%) eventi nel gruppo placebo contro 31 (0.35%) nel gruppo statina, corrispondenti a una RRR del 54% (IC 30%-70%) e una ARR di 0.42% (IC 0,2%-0,6%) e un NNT di 240 (IC 157-506), che equivale a dire che 240 persone devono essere trattate per 1,9 anni per prevenire un singolo infarto miocardico fatale o non fatale. Questo significa che per quanto riguarda gli infarti miocardici fatali e non fatali, meno dell'1% della popolazione trattata (0,41%) ha beneficiato del trattamento con la rosuvastatina. Nonostante questo misero effetto i Media riportarono che la Rosuvastatina ridusse di oltre il 50% un infarto miocardico, giocando sulla RRR, quando in realtà la riduzione effettiva nella popolazione trattata fu meno dell'1%. Non solo ma la somma degli eventi fatali (IMA + Stroke fatali) sono uguali, cioè 12 in entrambi i gruppi. Conflitto di interesse: diversi autori dello studio hanno dichiarato di ricevere fondi da industrie farmaceutiche ma il maggiore conflitto è l'Autore principale dello studio, Paul Ridker del Brigham and Women's Hospital, inventore della hPCR.

Lo studio, nonostante ben disegnato e con grande numero di partecipanti di molti paesi, è stato oggetto di accese critiche.

La critica maggiore sono gli end points che in questo studio furono compositi; infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, ospedalizzazione per angina instabile, necessità di rivascolarizzazione arteriosa e morte secondaria ed eventi cardiovascolari. Questa scelta può portare a errate conclusioni; il ricovero per angina o la rivascolarizzazione vascolare hanno un significato clinico diverso dalla morte per cause cardiovascolari. (32) Questi problemi lasceranno molti lettori confusi, spesso con una esagerata percezione di buoni interventi, così conclude una revisione sistematica sull'argomento. (33) Infatti gli end points compositi sono presenti nel 60% degli studi finanziati in parte o totalmente dalle ditte farmaceutiche. (33)

Una seconda criticità fu l'interruzione prematura dello studio dopo 1,9 anni contro i 3,5 attesi.

L'interruzione precoce di uno studio per beneficio dimostrato conferisce un importante bias. (17-27, 34,35,36,) Per esempio paragonando 2 studi con lo stesso obiettivo, uno completato e uno terminato precocemente, se l'RR dello studio completato è 0,8 (20% di riduzione del rischio relativo), l'RR dello studio terminato precocemente sarebbe in media 0,57 (un 43% di riduzione del rischio relativo, più del doppio della stima del beneficio). Se, invece, uno studio

completato con nessuna evidenza di beneficio (RR di 1,0) corrisponde a una riduzione del rischio relativo del 29% in uno studio terminato precocemente.

Un'altra criticità emerge dal confronto dei risultati del JUPITER confrontati con tre trial precedenti con rosuvastatina, CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure), (37) GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardio-Heart Failure), (38) e AURORA (A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Haemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events) (39) che hanno fallito nel dimostrare evidenze che la rosuvastatina riduceva le complicanze cardiovascolari.

Per gli eventi avversi ci furono 270 nuovi casi di Diabete Mellito nel gruppo rosuvastatina contro i 216 nel gruppo placebo ( $p=0,01$ ).

Si può concludere che se trattiamo 1000 pazienti con le stesse caratteristiche dello studio JUPITER per 2 anni avremo 8 casi di IMA o Stroke prevenuti e 6 pazienti svilupperanno un diabete. (29) Oppure possiamo dire al paziente che la tua chance di evitare un attacco cardiaco nei prossimi 2 anni è il 97% e può essere aumentato al 98% prendendo un Crestor ogni giorno. Tuttavia non aumenterà la tua aspettativa di vita, non solo, ma c'è il rischio che svilupperà un diabete.

### **Studi in prevenzione primaria**

Tre sono le revisioni sistematiche più citate: una di Ray e Coll del 2010 (10), la metanalisi CTT (Cholesterol Treatment Trialists) del 2012 (11), e una Cochrane del 2013 (12).

### **Metanalisi di Ray (10)**

L'obiettivo dello studio era di verificare se le statine sono in grado di ridurre la mortalità globale in individui a rischio intermedio-alto senza precedenti eventi cardiovascolari. La Metanalisi comprendeva 11 RCT (65.229 persone, range 568 a 17.802) di prevenzione primaria con durata da 2,2 a 5,2 anni, media di 3,7 anni. L'età dei partecipanti andava da 51 a 75 anni. I trials includevano molti uomini (range 31% a 100%) mentre le donne andavano da 0% a 68%. La percentuale di diabetici andava da 0% a 100% (due studi CARDS e ASPEN includevano solo diabetici mentre il JUPITER escludeva i diabetici) e la percentuale di fumatori andava da 13% a 44%. La Pressione Sistolica al baseline andava da 130 a 164 mm/Hg e la media del LDL-C era di 138 mg/dl. Due revisori controllavano il LDL-C al baseline e la riduzione al follow up. Dove possibile estraevano il numero delle morti e se non disponibile contattavano gli

Autori degli studi per i dettagli. Le differenze venivano aggiustate da un terzo revisore. L'analisi di sensibilità veniva condotta rimuovendo i trials con solo diabetici. I bias di pubblicazione erano condotti con il metodo di Egger e funnel plots. Non c'era differenza statisticamente significativa nella mortalità globale tra i gruppi di trattamento e i controlli (RR 0,91, IC 0,83 a 1,01 random effects). Non c'era evidenza di eterogeneità statisticamente significativa. Non c'era evidenza di bias di pubblicazione. La media pesata del LDL-C durante lo studio fu di 134 mg/dl nel gruppo di controllo contro i 94 mg/dl del gruppo trattamento. La media pesata delle morti fu di 11,4 per 1000 persone-anno nel gruppo controllo contro i 10,7 per 1000 persone-anno nel gruppo trattamento. La correlazione più forte e significativa era con l'età mentre l'LDL-C non incideva significativamente. La conclusione degli Autori è che le statine non incidono sulla mortalità globale in individui a rischio cardiovascolare alto.

### Metanalisi CTT (Cholesterol Treatment Trialists) (11,12)

<p> <b>1.MEGA (2006) Pravastatina.</b>            Pravastatina 10-20 mg            Durata: 5,4 anni            Endpoint primari compositi: malattia coronarica: IMA fatale e non, angina, morte improvvisa cardiaca e rivascolarizzazione coronarica.            Endpoint secondari: stroke, malattia coronarica + infarto cerebrale, tutti gli eventi CV e mortalità globale         </p>	<p> <b>Prevenzione Primaria</b>            Endpoints primari significativi. Non ridotta la mortalità totale e CV         </p>	<p>           Ministero della Salute            Giapponese per i primi 2 anni poi da Sankyo Co Ltd, Tokyo         </p>
<p> <b>2. JUPITER (2008) Rosuvastatina</b>            Rosuvastatina 20 mg            Durata: 1,9 anni            Studio terminato precocemente            Endpoint primari: IMA non fatale, stroke non fatale, ospedalizzazione per angina instabile, rivascolarizzazione arteriosa o morte per cause CV.            Endpoint secondari: Includevano gli endpoints primari considerati separatamente         </p>	<p> <b>Prevenzione Primaria</b>            Endpoints primari significativi.            Riduzione significativa della mortalità totale ma non della mortalità per stroke e IMA.         </p>	<p>           Astra Zeneca         </p>

<p><b>3. AFCAPS/ TexCAPS (1998)</b></p> <p>Lovastatina 20-40 mg</p> <p>Durata: 5,2 anni</p> <p>Terminato precocemente</p> <p>Endpoint primari: IMA fatale e non, angina instabile o morte cardiaca improvvisa.</p> <p>Endpoint secondari: rivascolarizzazione, angina instabile, IMA fatale e non, eventi CV fatali e non, eventi coronarici fatali e non, eventi CV fatali, eventi coronarici fatali.</p>	<p><b>Prevenzione Primaria</b></p> <p>Endpoints primari significativi</p> <p>Endpoints secondari significativi.</p> <p>Diminuzione della mortalità CV ma non della mortalità totale (80 morti nei trattati vs 77 nei controlli)</p>	<p>Merck &amp; Co. Inc</p>
<p><b>4. ASCOT-LLA (2003)</b></p> <p>Atorvastatina 10 mg</p> <p>Durata: 5 anni</p> <p>Endpoint primari: IMA non fatale e malattia coronarica fatale.</p> <p>Endpoint secondari: mortalità totale e CV, eventi CV totali, Stroke fatali e non, scompenso cardiaco fatale e non fatale.</p>	<p><b>Prevenzione Primaria</b></p> <p>Endpoints primari significativi</p> <p>Non significativa la mortalità totale e CV e lo scompenso cardiac fatale e non.</p> <p>Studio terminato precocemente</p>	<p>Pfizer Inc.; Servier Research Group; Leo Laboratories</p>
<p><b>5. WOSCOPS (1995)</b></p> <p>Pravastatina 40 mg</p> <p>Durata: 4,9 anni</p> <p>Endpoint primari: IMA non fatale e morte per malattia coronarica</p> <p>Altri endpoint: angiografia, PTCA o CABG, stroke fatale e non, mortalità totale</p>	<p><b>Prevenzione Primaria</b></p> <p>Endpoints primari significativi</p> <p>riduzione della mortalità CV ma non della totale</p>	<p>Bristol-Myers Squibb</p>
<p><b>6. CARDS (2004)</b></p> <p>Pazienti diabetici tipo 2</p> <p>Atorvastatina 10 mg</p> <p>Terminato precocemente</p> <p>Endpoint primari: eventi coronarici acuti (IMA, angina instabile, morte per malattia coronarica, arresto cardiaco, rivascolarizzazione, stroke.</p> <p>Endpoint secondari: mortalità totale,</p>	<p><b>Prevenzione Primaria</b></p> <p>Endpoints primari significativi</p> <p>Riduzione significativa della mortalità CV ma non della totale</p>	<p>Pfizer</p>

ospedalizzazione per ogni evento CV		
<p><b>7. AURORA (2009)</b></p> <p><b>Pazienti in emodialisi</b></p> <p><b>Rosuvastatina 10 mg</b></p> <p><b>Durata: 3,8 anni</b></p> <p><b>Endpoint primari:</b> morte per cause CV, IMA non fatale, stroke non fatale,</p> <p><b>Endpoint secondari:</b> morte da tutte le cause, eventi individuali cardiaci e vascolari</p>	<p><b>Prevenzione Primaria</b></p> <p>Ebdpoints primari e secondari non significativi</p>	<p><b>Astra Zeneca</b></p>
<p><b>8. ALERT (2003)</b></p> <p><b>Pazienti con trapianto renale</b></p> <p><b>Fluvastatina 40 mg</b></p> <p><b>Durata: 5,1 anni</b></p> <p><b>Endpoint primari:</b> eventi cardiaci maggiori (morte cardiaca, IMA non fatale, interventi sulle coronarie.</p> <p><b>Endpoint secondari:</b> eventi cardiaci individuali, morte cardiaca o IMA non fatale combinati, eventi cerebrovascolari, morte non CV, mortalità totale, aumento doppio della creatinina</p>	<p><b>Prevenzione Primaria</b></p> <p>Riduzione significativa della morte cardiaca di scarsa entità, di IMA non fatale</p> <p>Gli endpoints secondari non erano significativi</p>	<p><b>Novartis</b></p>
<p><b>9. Post-CABG (1997)</b></p> <p><b>Lovastatina 40 mg + ev. aggiunta di colestiramina</b></p> <p><b>Durata: 4,3 anni</b></p> <p><b>Pazienti sottoposti a bypass A-C e sottoposti a terapia aggressiva e moderata</b></p> <p><b>Endpoint primari:</b> riduzione della progressione dell'aterosclerosi verificata con angiografia.</p>	<p><b>Prevenzione Secondaria</b></p> <p>Riduzione significativa della progressione dell'aterosclerosi ma non riduzione della mortalità CV e totale.</p>	<p><b>NHLBI and Merck</b></p>
<p><b>10. GISSI-P (2000)</b></p> <p><b>Endpoint:</b> stroke o IMA non fatale, morte CV combinati.</p>	<p><b>Prevenzione Secondaria</b></p> <p>Morte o stroke non fatale o IMA non significativo.</p> <p>Morti per cause coronariche</p>	<p><b>TBC</b></p>

	riduzione significativa.	
<p><b>11. LIPID (1998)</b></p> <p><b>Pravastatina 40 mg</b></p> <p><b>Durata: 6,1 anni</b></p> <p><b>Endpoint primari:</b> morte da malattia cardiaca (IMA fatale, morte improvvisa, morte in ospedale dopo possibile IMA, morte docuta a scompenso cardiaco o altra causa coronarica)</p> <p><b>Endpoint secondari:</b> morte per tutte le cause, morte per cause CV, morte per malattia cardiaca o IMA non fatale, IMA, stroke, stroke non emorragico, rivascolarizzazione coronarica.</p>	<p><b>Prevenzione Secondaria</b></p> <p>Pravastatina riduceva significativamente gli endpoints primari e secondari e la mortalità CV e la mortalità totale.</p>	<p>Bristol-Myers Squibb, National Health and Medical Research Council</p>
<p><b>12. GISSI-HF (2008)</b></p> <p><b>Pazienti con scompenso cardiaco</b></p> <p><b>Rosuvastatina 10 mg</b></p> <p><b>Durata: 3,9 anni</b></p> <p><b>Endpoint primari:</b> tempo alla morte, tempo alla morte o ricovero per problemi CV.</p> <p><b>Endpoint secondari:</b> mortalità CV, ricovero per qualsiasi ragione, morte improvvisa cardiaca, IMA e stroke, ricovero per ragioni CV, ricovero per scompenso cardiaco</p>	<p><b>Prevenzione Secondaria</b></p> <p>Non significatività sia per endpoints primari che secondari.</p> <p>Non riduzione della mortalità CV e totale</p>	<p>Società Prodotti Antibiotici (SPA; Italy), Pfizer, Sigma Tau, e AstraZeneca</p>
<p><b>13. CORONA (2007)</b></p> <p><b>Pazienti con scompenso cardiaco</b></p> <p><b>Rosuvastatina 10 mg</b></p> <p><b>Durata: 32,8 mesi</b></p> <p><b>Endpoint primari:</b> morte da cause CV, IMA non fatale, stroke non fatale.</p> <p><b>Endpoint secondari:</b> morte per ogni causa, ogni evento coronarico morte per cause CV e il numero di ospedalizzazioni.</p>	<p><b>Prevenzione Secondaria</b></p> <p>Rosuvastatina non ridusse gli endpoints primari o le morti per ogni causa ma riduceva solo le ospedalizzazioni</p>	<p>Astra Zeneca</p>

<p><b>14. CARE (1996)</b></p> <p><b>Pravastatina 40 mg</b></p> <p><b>Durata: 5 anni</b></p> <p><b>Endpoint primari:</b> eventi coronarici fatali o IMA non fatale, morte per cause cardiache,</p>	<p><b>Prevenzione Secondaria</b></p> <p>Riduzione degli endpoints primari significativi</p>	<p>Bristol-Myers Squibb</p>
<p><b>15. 4S (1994)</b></p> <p><b>Simvastatina 10-40 mg</b></p> <p><b>Durata: 5,4 anni</b></p> <p><b>Endpoint primari:</b> mortalità totale.</p> <p><b>Endpoint secondari:</b> eventi coronarici maggiori (IMA non fatale, arresto cardiaco, IMA silente), stroke.</p> <p><b>Endpoint terziari:</b> ricovero per malattia coronarica senza una diagnosi (es. dolore toracico), morte per ogni causa, rivascolarizzazione coronarica.</p>	<p><b>Prevenzione Secondaria</b></p> <p>Riduzione di tutti gli endpoints significativi compresa la morte coronarica e la mortalità totale.</p>	<p>Merck</p>
<p><b>16. ALLIANCE (2004)</b></p> <p><b>Atorvastatina fino a 80 mg per ridurre l'LDL-C &lt; 80 mg/dl</b></p> <p><b>Durata: 51,5 mesi</b></p> <p><b>Endpoint primari:</b> Morte cardiaca, IMA non fatale, arresto cardiaco, rivascolarizzazione, angina instabile con ospedalizzazione.</p> <p><b>Endpoint secondari:</b> morte non cardiaca, rivascolarizzazione periferica, ricovero per scompenso cardiaco, stroke.</p>	<p><b>Prevenzione Secondaria</b></p> <p>Riduzione significativa degli endpoints primari principalmente dovuta a IMA non fatali.</p> <p>Non venne ridotta significativamente la morte cardiaca e la mortalità totale.</p>	<p>Parke-Davis e Pfizer</p>
<p><b>17. LIPS (2002)</b></p> <p><b>Fluvastatin 80 mg</b></p> <p><b>Durata: 3-4 anni</b></p> <p><b>Endpoint primari:</b> morte cardiaca, IMA non fatale, rivascolarizzazione.</p> <p><b>Endpoint secondari:</b> Mortalità totale, Mortalità cardiaca e IMA combinati,</p>	<p><b>Prevenzione Secondaria</b></p> <p>Riduzione significativa degli endpoints primari.</p> <p>No riduzione significativa della mortalità cardiaca e totale.</p>	<p>Novartis</p>

mortalità totale e IMA combinati		
<p>18. ASPEN (2006)</p> <p><b>Pazienti diabetici</b></p> <p><b>Atorvastatina 10 mg</b></p> <p><b>Durata: 4 anni</b></p> <p><b>Endpoint primari:</b> endpoint composti di IMA fatale, strokefatale, morte improvvisa cardiaca, scompenso cardiaco, morte cardiaca aritmica, IMA non fatale silente, rivascolarizzazione, stroke non fatale, angina instabile con ricovero.</p> <p><b>Endpoint secondari:</b> TIA, morte non CV, angina instabile, angina con ricovero, chirurgia per arteriopatia periferica, scompenso cardiaco con ricovero.</p>	<p>Prevenzione Primaria e Secondaria</p> <p>Riduzione non significativa degli endpoint primari e secondari</p>	Pfizer
<p>19. ALLHAT-LLT (2002)</p> <p><b>Pravastatina 40 mg</b></p> <p><b>Durata: 4,8 anni</b></p> <p><b>Endpoint primari:</b> Morte totale con follow up di 8 anni.</p> <p><b>Endpoint secondari:</b> IMA non fatale o malattia cardiaca fatale, specifiche cause di mortalità combinate e cancro.</p>	<p>Prevenzione Primaria e Secondaria</p> <p>Mortalità totale non ridotta.</p> <p>Eventi coronarici non ridotti</p>	National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI)
<p>20. HPS (2002)</p> <p><b>Simvastatina 40 mg</b></p> <p><b>Durata: 5 anni</b></p> <p><b>Endpoint primari:</b> mortalità totale e eventi CV fatali e non.</p> <p><b>Endpoint secondari:</b> cancro e altre morbidità maggiori</p>	<p>Prevenzione Primaria e Secondaria</p> <p>Riduzione della mortalità totale</p> <p>Riduzione della morte coronarica e IMA non fatale</p> <p>Riduzione dello stroke fatale e non</p> <p>Riduzione delle rivascolarizzazioni</p>	UK Medical Research Council, British Heart Foundation, Merck, Roche Vitamins
<p>21. 4D (2005)</p> <p><b>Atorvastatina 20 mg in diabetici in emodialisi</b></p> <p><b>Durata:4 anni</b></p>	<p>Prevenzione Primaria e Secondaria</p>	Pfizer

<p><b>Endpoint primari:</b> morte per cause cardiache, IMA e stroke non fatale combinati.</p> <p><b>Endpoint secondari:</b> morte totale ed eventi cardiaci e cerebrovascolari combinati.</p>	<p>Non riduzione significativa degli endpoint primari eccetto lo stroke fatale.</p> <p>Riduzione significativa di tutti gli eventi cardiaci combinati (morte per cause cardiache, IMA non fatale, PTCA, CABG) ma non tutti gli eventi cerebrovascolari combinati e la mortalità totale.</p>	
<p><b>22. PROSPER (2002)</b></p> <p>anziani 70-85 anni</p> <p>Pravastatina 40 mg</p> <p>Durata: 3,2 anni</p> <p><b>Endpoint primari:</b> morte per coronaropatia, IMA non fatale, stroke fatale e non. Furono esaminati anche i benefici rispetto al rischio basale, TIA e declino cognitivo.</p>	<p>Prevenzione Primaria e Secondaria</p> <p>Riduzione degli endpoint primari, ma non dello stroke.</p>	<p>Bristol-Myers Squibb</p>
<p>Più intenso trattamento verso meno intenso</p>		
<p><b>23. SEARCH (2010)</b></p> <p>Atorvastatina 80 mg vs Simvastatina 20 mg</p> <p>Durata: 6,7 anni</p> <p><b>Endpoint primari:</b> eventi vascolari maggiori (morte morte per coronaropatia, IMA, stroke, rivascolarizzazione arteriosa).</p>	<p>Prevenzione Secondaria</p> <p>Non riduzione significativa degli endpoint</p>	<p>Merck; UK Medical Research Council e il British Heart Foundation</p>
<p><b>24. A to Z (2004)</b></p> <p>Simvastatina 80 mg vs Simvastatina 20 mg</p> <p>Durata: 1 anno</p> <p><b>Endpoint primari:</b> morte CV, IMA non fatale, ricovero per angina instabile e stroke.</p> <p><b>Endpoint secondari:</b> mortalità totale, scompenso cardiaco e ricovero per problemi CV.</p>	<p>Prevenzione Secondaria</p> <p>Riduzione non significativa degli endpoint primari e della mortalità totale ma significativa nell'assunzione di simvastatina 80 mg nel primo mese di una sindrome coronarica acuta.</p>	<p>Merck</p>

<p><b>25. TNT (2005)</b></p> <p><b>Atorvastatina 10 mg vs 80 mg</b></p> <p><b>Durata: 4,9 anni</b></p> <p><b>Endpoint primari:</b> eventi maggiori CV (morte per malattia cardiaca, procedure non fatali per IMA, arresto cardiaco, stroke fatale e non composti).</p>	<p>Prevenzione Secondaria</p> <p>Riduzione significativa degli endpoint primari.</p> <p>Non riduzione della mortalità totale e CV</p>	<p>Pfizer</p>
<p><b>26. IDEAL (2005)</b></p> <p><b>Simvastatina 20 mg vs 80 mg</b></p> <p><b>Durata: 4,8 anni</b></p> <p><b>Endpoint primari:</b> eventi coronarici maggiori (morte per coronaropatia, IMA non fatale, arresto cardiaco).</p>	<p>Prevenzione Secondaria</p> <p>Riduzione significativa degli endpoint primari.</p> <p>Non significatività per morte totale e coronaropatia e per stroke fatale e non.</p>	<p>Pfizer</p>
<p><b>27. PROVE-IT (2004)</b></p> <p><b>Simvastatina 40 mg vs Atorvastatina 80 mg</b></p> <p><b>Durata: 18 a 36 mesi</b></p> <p><b>Endpoint primari:</b> morte totale, IMA, angina instabile con ricovero, rivascolarizzazione, stroke composti.</p>	<p>Prevenzione Secondaria</p> <p>I risultati indicano un beneficio della terapia intensiva precoce e continuata per abbassare l'LDL-C sotto i target consigliati.</p> <p>Non significatività per tutte le cause di morte, morte per malattia cardiaca, stroke</p>	<p>Bristol-Myers Squibb e Sankyo</p>

La metanalisi comprendeva 27 trials di statine versus controlli (134.537 persone), differenza media del Colesterolo-LDL 39 mg/dl; follow up medio 4,8 anni. Cinque trials di statine erano ad alto dosaggio contro statine a basso dosaggio (39.621 persone), differenza in LDL-C 20 mg/dl per un follow up medio di 5,1 anni. Gli eventi vascolari maggiori erano eventi coronarici maggiori (infarto miocardico non fatale o morte da coronaropatia), ictus e rivascolarizzazione coronarica. I partecipanti erano separati in cinque categorie al baseline: rischio di eventi cardiovascolari maggiori a 5 anni versus terapia di controllo (senza statine o con statine a basso dosaggio), <5%, ≥5% a <10%, ≥10% a <20%, ≥20% a <30% e ≥30%); in ciascuna categoria veniva calcolato il RR per 39 mg/dl di riduzione del LDL-C.

La media del rischio a 5 anni dei partecipanti era del 2,6%. La riduzione dell'LDL-C con una statina riduceva il rischio di eventi vascolari maggiori (RR 0,79, IC 0,77-0,81 per ogni

riduzione di 39 mg/dl), a prescindere da età, sesso, LDL-C al baseline o precedenti eventi vascolari e riduzione di tutte le cause di mortalità. La riduzione proporzionale degli eventi vascolari maggiori era grande in tutte le categorie considerate (RR per ogni 39 mg/dl di riduzione del LDL-C dalla più bassa categoria alla più alta: < 5% 0,62; IC 99% 0,47-0,81, >5% < 10% 0,69; IC 99% 0,60-0,79, >10% < 20% 0,79; IC 99% 0,74-0,85, >20% < 30% 0,81; IC 99% 0,77-0,86, >30% 0,79; IC 99% 0,74-0,84, trend p=0,04. Per l'ictus, la riduzione del rischio di eventi nella categoria < del 10% (RR per ogni riduzione di 39 mg di LDL era di 0,76, IC 99% 0,61-0,95, p=0,0012) era simile in quella vista nelle categorie ad alto rischio. La meta-analisi comprendeva trials in prevenzione primaria e secondaria, pertanto molti partecipanti avevano avuto precedenti eventi cardiovascolari.

I partecipanti senza storia di malattia vascolare, le statine riducevano il rischio di eventi vascolari (RR per ogni riduzione di 39 mg/dl di LDL di 0,85, IC 99% 0,77-0,95) e la mortalità globale (RR per ogni riduzione di 39 mg/dl di LDL di 0,85, IC 99% 0,85-0,97). Non c'era evidenza che la riduzione del LDL-C con statine aumentasse l'incidenza della mortalità da cancro o altre mortalità non vascolari. Stranamente la riduzione degli eventi maggiori si notava nelle categorie a più basso rischio che in quelle a più alto rischio.

Ma esaminando i dati della Figura 3 della meta-analisi CTT, relativi a tutte le cause di mortalità, outcome meno soggetto a bias, risulta che la mortalità totale nei soggetti a rischio intermedio non è ridotta in modo significativo. (81,12)

Rischio a 5 anni	N° morti/N° pazienti		RR (95% IC)
	Statine a dosi normale o a dose intensiva	Senza statine o statine a dosi normali	
< 5%	195/11 063	193/11 489	1.05 (0.86 to 1.28)
5% a 10%	580/13 095	639/13 037	0.90 (0.81 to 1.01)
Totale	775/24 158	832/24 526	0.95 (0.86 to 1.04)

Il numeratore di ciascuna cella è la somma delle morti vascolari + le morti non vascolari per i rispettivi livelli di rischio presentati nella Figura 3 del CTT meta-analisi. Il denominatore è derivato dividendo il numero di eventi per % anno per gli stessi gruppi e il numeratore moltiplicando per 100 per determinare il numero totale di pazienti anni negli studi. Poi abbiamo diviso quello per il numero medio di anni della durata degli studi (4 anni per < 5% di rischio a 5 anni e 4,3 anni per quelli tra 5% e < di 10% per determinare il numero di pazienti in tutti gli studi. (82)

L'altro aspetto da considerare sono le rivascularizzazioni, incluse negli end point primari, che sono outcomes più deboli perché soggetti a bias, sono meno precisi perché soggetti a variazioni geografiche nella soglia di intervento e sono in larga parte non in cieco. Nella metanalisi CTT il tasso di rivascularizzazioni era il 35% degli eventi vascolari maggiori in persone con rischio a 5 anni < del 10%. Al contrario il 65% erano persone con eventi L'inclusione delle rivascularizzazioni raddoppia il tasso degli eventi e raddoppia il beneficio assoluto per ogni riduzione di 39 mg/dl di LDL-C. Un altro aspetto da considerare è la significativa eterogeneità del tasso di rivascularizzazioni presenti nei cinque studi di comparazione tra statine e statine e placebo. Così la riduzione delle rivascularizzazioni per ogni 39 mg/dl di riduzione del LDL-C era di 34% (IC 95%, 27-40) vs 24% (IC 95%, 20-27)  $p=0,01$ .

Inoltre outcome compositi non erano stati identificati come end point nel protocollo originale del CTT, questo comporta che outcome compositi come endpoint primari sono una analisi post facto basata su un'ipotesi a posteriori che potrebbe diminuire la validità a priori dei risultati.

vascolari maggiori (eventi coronarici maggiori e ictus). Inoltre tutti i trials inclusi nella metanalisi erano finanziati da ditte produttrici di statine e questo potrebbe sovrastimare l'effetto delle statine. (13,14) Un altro aspetto contestato alla meta-analisi CTT è la scelta di immettere lo studio A to Z. In questo studio un braccio i soggetti erano in placebo per i primi 4 mesi e poi trattati con 20 mg di di simvastatina mentre nell'altro braccio erano trattati subito con 40 mg di simvastatina e poi, dopo 1 mese, trattati con simvastatina 80 mg. Il follow era di 24 mesi. Questo significa che il braccio con placebo/simvastatina 20 mg erano seguiti per 24 mesi ma trattati solo per 20 mesi, mentre il braccio simvastatina 40/80 mg erano seguiti e trattati per 24 mesi ovvero il 17% più lungo. Mettere insieme questi risultati con gli altri è questionabile e arbitrario. Ultimo aspetto controverso è il follow up di 24 mesi mentre la meta-analisi CTT doveva includere studi con follow up di  $\geq$  a 2 anni.

Il rischio di mialgia riportato nella metanalisi CTT è di 0,5 per 1000 per cinque anni e il relativo NNH è di 2000. Tuttavia uno studio del National Health and Nutrition Examination Survey mostra che la prevalenza della mialgia è del 33% cioè più grande che quello riportato nei trials clinici con un NNH di 17. (40)

Gli Autori della metanalisi CTT riportarono un 10% di incremento del rischio relativo di sviluppare diabete che corrisponde a 5 nuovi casi su 1000 persone trattate con statine per cinque anni. Tuttavia i dati dello studio JUPITER mostrarono un incremento del 25% e un 50% nelle donne che corrisponde a una stima di 11 nuovi casi di diabete per 1000 donne trattate con statine in 1,9 anni, più di cinque volte la frequenza riportata dalla metanalisi CTT. Possibili

spiegazioni dell'aumento della frequenza di diabete nel JUPITER possono essere imputate alla presenza di maggiori fattori di rischio di diabete nella popolazione oggetto dello studio; la potenza del farmaco o l'aumento degli accertamenti di nuovi casi di diabete.

### **Revisione Sistemica Cochrane (15)**

La revisione sistemica della Cochrane aveva lo scopo di verificare benefici ed effetti collaterali delle statine in prevenzione primaria.

Vennero ricercati RCT con un minimo di durata di un anno e follow up di almeno sei mesi con adulti senza restrizioni sul livello di Colesterolo-LDL o Colesterolo-HDL e con popolazione con meno del 10% affetti da malattia cardiovascolare nota.

Gli outcome includevano tutte le cause di mortalità, cardiopatia ischemica fatale e non fatale, ictus, endpoints combinati (cardiopatia ischemica fatale e non fatale, ictus e malattia cardiovascolare), modifica del livello di Colesterolo Totale, rivascolarizzazione, eventi avversi, qualità di vita e costi.

Vennero inclusi 18 RCT con 56.934 partecipanti. La mortalità totale venne ridotta del 14% (RR 0,86, IC 0,79-0,94), così come gli eventi combinati, cardiopatia ischemica fatale e non fatale (RR 0,73, IC 0,67-0,80), ictus fatale e non fatale (RR 0,78, IC 0,68-0,89). I benefici vennero visti anche per le rivascolarizzazioni (RR 0,62, IC 0,54-0,72). Anche il Colesterolo totale e LDL vennero ridotti ma c'era evidenza di eterogeneità tra gli studi. Non c'era evidenza significativa di effetti collaterali causati dalle statine o di effetti avversi sulla qualità di vita.

Tre trial furono terminati precocemente (AFCAPS/TextCAPS 1998; CARDS 2008; JUPITER 2008) a causa della riduzione significativa degli outcomes composti. Questi trial avevano reclutato il 47% della popolazione totale e vennero conclusi da 1,3 a 3 anni prima della data specificata ma l'analisi di sensibilità suggeriva che la chiusura precoce degli studi non influenzava i risultati finali.

Gli Autori conclusero che le riduzioni della mortalità globale, gli eventi vascolari maggiori e le rivascolarizzazioni furono trovate senza un eccesso di eventi avversi tra le persone senza evidenza di malattia cardiovascolare trattate con statine. Pertanto esiste evidenza di usare le statine in persone a basso rischio cardiovascolare.

### **Differenze tra la meta-analisi di Ray e Taylor (16)**

Per prima cosa occorre precisare che una misura di efficacia universalmente accettata e non soggetta a bias è la mortalità globale. Le due meta-analisi presentano differenze sostanziali. La prima, la più evidente, riguarda la scelta degli studi. Taylor ha incluso studi con pazienti che

avevano avuto un evento cardiovascolare, anche se aveva escluso studi con più del 10% di pazienti con un evento cardiovascolare. Ray ha escluso in modo meticoloso pazienti in prevenzione secondaria. Quindi la scelta di Taylor potrebbe aver spostato i risultati a favore delle statine. La Tabella mostra le differenze tra le due Meta-analisi. De 17 studi 4 erano identici nei due studi, 3 avevano delle differenze nel numero di morti e numero del campione, 6 erano presenti solo in Taylor e 4 erano presenti solo in Ray. Il numero delle morti nel gruppo statine e placebo in Taylor erano 1077 e 1223, rispettivamente, mentre in Ray erano 1346 e 1447. La percentuale di morti tra statine e placebo era 4,41% nell'analisi di Taylor e 4,44% nell'analisi di Ray. Mentre Taylor notava una significativa differenza in favore delle statine del 0,76%, la differenza del 0,31% di Ray non lo era. Comparando la mortalità nel gruppo placebo nelle due meta-analisi si nota una differenza percentuale del 0,76% (5,17% vs 4,44%  $p < 0,001$ ). Questo denota una differenza di popolazione del gruppo placebo tra i due studi.

Un'altra grossa differenza tra i due studi è la differenza di morti e numero del campione in tre studi. Nel WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) il numero differiva di parecchie centinaia di morti e partecipanti. Questo trial includeva pazienti con angina e segni elettrocardiografici di cardiopatia ischemica. Ray escluse meticolosamente questi pazienti mentre Taylor non lo fece. Inoltre Ray usava gli outcomes alla fine della randomizzazione (4,9 anni mediana di follow up) mentre Taylor usava outcomes a lungo termine con estensione a 10 anni dopo il completamento dello studio senza mascheramento e uso di open-label. Due altri trial differivano nel numero delle morti il che suggeriva che i dati variavano al variare del follow up. Dei trials unici a ciascuna meta-analisi potrebbero essere messi in discussione. In Taylor, 1 trial, CERDIA (Cerivastatin in Diabetes) la cerivastatina venne sostituita quando fu ritirata dal commercio. Due trials, ACAPS (Asymptomatic Carotid Artery Progression Study) e METEOR (Measuring Effects on Intima Media Thickness: an Evaluation of Rosuvastatin) avevano come outcomes la determinazione dello spessore dell'intima della carotide e questo può essere dibattuto se veramente rappresenta una vera prevenzione primaria.

Un trial, KAPS (Kuopio Atherosclerosis Prevention Study) includeva meno del 10% di pazienti con storia di IMA ma i dati dei pazienti non vennero usati. Un altro trial, Bone e coll. hanno determinato l'effetto della atorvastatina sulla massa ossea.

In Ray un trial, HYRIM (Hypertension High Risk Management) escludeva pazienti vegetariani o che facevano uso di una dieta ricca in omega-3 impedendo di determinare se la statina aveva benefici nonostante la modificazione della dieta. Tre trials, ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), ASCOT

(Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), e il PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) sembrano adatti solo dopo l'estrazione dei dati dei pazienti.

	Morti/Partecipanti in Taylor, 2013		Morti/Partecipanti in entrate le meta-analisi		Morti/Partecipanti in Ray, 2010	
	Statine	Placebo	Statine	Placebo	Statine	Placebo
AFCAPS/TexCAPS (1998)			80/3304	77/3301		
CARDS (2008)			61/1428	82/1410		
JUPITER (2008)			198/8901	247/8901		
ASPEN (2006)			44/959	41/946		
<b>Differenze</b>						
PREVEND IT (2004)	10/433	8/431			13/433	12/431
WOSCOPS (1995)	619/3302	674/3293			88/2998	113/2983
MEGA (2006)	55/3866	79/3966			43/3866	66/3966
<b>Trial unici in Taylor</b>						
Bone et al (2007)	0/485	0/119				
CERDIA (2004)	3/103	4/79				
ACAPS (1994)	1/460	8/459				
KAPS (1995)	4/214	3/212				
METEOR (2010)	1/700	0/281				
PHYLLIS (2004)	1/253	0/254				
<b>Trial unici in Ray</b>						
ALLHAT (2002)					521/4475	513/4405
ASCOT (2003)					155/4391	156/4324

PROSPER (2002)					139/1585	135/1654
HYRIM (2005)					4/283	5/285
<b>Totale</b>	1077/24408	1223/23652			1346/32623	1447/32606
<b>Morti %</b>	4,41	5,17			4,13	4,44

ACAPS = Asymptomatic Carotid Artery Progression Study; AFCAPS/TexCAPS = Air Force Coronary Atherosclerosis Prevention Study/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; ALLHAT = Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial; ASCOT = Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial; ASPEN = Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes; CARDS = Collaborative Atorvastatin Diabetes Study; CERDIA = Cerivastatin in Diabetes; HYRIM = Hypertension High Risk Management; JUPITER = Justification of the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin; KAPS = Kuopio Atherosclerosis Prevention Study; MEGA = Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention of Group of Adult Japanese; METEOR = Measuring Effects on Intima Media Thickness: an Evaluation of Rosuvastatin; PHYLLIS = Plaque Hypertension Lipid-Lowering Italian Study; PREVEND IT = Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial; PROSPER = Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk; WOSCOPS = West of Scotland Coronary Prevention Study.

ASCOT-LLA presente solo nella metanalisi di RAY e il JUPITER e AFCAPS/TexCAPS (1998) presente in entrambe le metanalisi furono terminati precocemente; il primo dopo 3,3 anni e il secondo dopo 1,9 anni a causa dei benefici risultanti dall'uso delle statine. Questo fatto, come ho avuto modo di dimostrare nell'analisi del JUPITER, rappresenta un bias. (17-27)

### Cosa dicono le Linee Guida

Tutte le linee stressano sulla importanza dei cambiamenti degli stili di vita, smettere di fumare, dieta sana (con un basso quantitativo di grassi saturi e preferenza per pesce, frutta e verdura), attività fisica (2,5-5 ore a settimana o 30-60 minuti al giorno per 5 giorni di attività fisica moderata/vigorosa e riduzione del peso (BMI 20-25).

Le USPSTF del 2016 (41) raccomandano di iniziare con statine a dosi basse/moderate nei seguenti casi.

Popolazione	soggetti di 40-75 anni senza storia di malattia cardiovascolare che hanno 1 o più fattori di rischio (ipertensione, fumatore, diabete o dislipidemia) e un rischio a 10 anni $\geq$ del 10%.	soggetti di 40-75 anni senza storia di malattia cardiovascolare che hanno 1 o più fattori di rischio (ipertensione, fumatore, diabete o dislipidemia) e un rischio a 10 anni tra 7.5% e 10%	Soggetti di 76 anni e oltre senza storia di malattia CV.
Raccomandazione	Grado B	Discutere i pro e contro delle statine con il paziente in base alle sue caratteristiche, per esempio se ha forte familiarità che nel calcolo non viene compresa. Grado C	Non raccomandato

Statina mg	Dose bassa	Dose moderata	Dose alta
Atorvastatina		10-20	40-80
Lovastatina	20	40	
Pravastatina	10-20	40-80	
Rosuvastatina		5-10	20-40
Simvastatina	10	20-40	

L'USPSTF raccomanda di usare il risk score dell'ACC/AHA per calcolare il rischio a 10 anni relativo alla popolazione americana. Esso tiene conto dell'età, sesso, razza, il livello del colesterolo, la pressione sistolica, il trattamento antipertensivo, diabete e fumatore. Questo calcolatore è stato fonte di molte critiche in quanto tende a sovrastimare il rischio specialmente nei soggetti a più basso rischio perché fortemente influenzato dall'età. Per esempio molti uomini di 65-70 anni potrebbero rientrare nelle raccomandazione anche in assenza di fattori di rischio. Inoltre, come tutti i calcolatori, non tiene conto di altri fattori di rischio importanti come la familiarità e l'obesità. A differenza delle Linee Guida Europee l'USPSTF non raccomanda il raggiungimento di specifici target di LDL-C ma di usare dosi fisse, moderate o alte in base al rischio basale, in modo da ridurre l'LDL-C  $\geq$  al 50% in caso di dosi alte di statine o tra il 30% e il 50% con dosi basse/moderate di statine. Infatti si afferma che “non ci sono RCT che comparavano direttamente differenti dosi di statine titrate per raggiungere livelli target di colesterolo versus dosi fisse o altre strategie. Così evidenze dirette che differenti dosi di statine o strategie per raggiungere target di colesterolo possono portare ad outcome clinici sono estremamente limitate.”

Nei 19 RCT (71.344 partecipanti) esaminati si dice che le statine a dosi basse/moderate hanno ridotto tutte le cause di mortalità (RR 0,86 (IC 95%, 0,80-0,93), mortalità cardiovascolare (RR 0,69, IC 95%, 0,54-0,88), Stroke ischemico (RR 0,71, IC 95%, 0,62-0,82), attacco cardiaco (RR 0,64, IC 95%, 0,57-0,71) ed end points compositi (RR 0,70, IC 95%, 0,63-0,78). (42) Come si vede, anche qui come detto sopra, si usa il RR che, come detto, amplifica il risultato fornendo erronee conclusioni. Inoltre alcuni studi avevano end points compositi e pazienti ad alto rischio cardiovascolare o pazienti che avevano già avuto un evento cardiovascolare. Queste stime erano fortemente influenzate dai risultati dei tre trials più numerosi, il JUPITER, l'ASCOT-LLA e l'HOPE-3, i primi due terminati anticipatamente.

#### **Linee Guida ESC/EAS 2016 (44)**

LE ESC/EAS raccomandano di valutare il rischio cardiovascolare con il Systemic Coronary Risk Estimation (SCORE) [www.heartscore.org/Pages/welcome.aspx](http://www.heartscore.org/Pages/welcome.aspx) che stima il rischio cumulativo in 10 anni di un primo evento cardiovascolare. Esiste una versione per i paesi a basso rischio, come l'Italia, e per quelli ad alto rischio ed è basato sui seguenti fattori di rischio: età, sesso, maschio o femmina, fumatore, pressione arteriosa sistolica e colesterolo totale. Per convertire il rischio cardiovascolare fatale a rischio totale (fatale + non fatale) occorre moltiplicare per 3 negli uomini e 4 per le femmine e leggermente meno per per persone anziane.

Lo SCORE è per persone che non hanno avuto eventi cardiovascolari. Diabetici, persone con insufficienza renale cronica (con GFR < di 60), ipercolesterolemia familiare, persone con fattori di rischio molto alto (SCORE > del 10%) e persone che hanno avuto un evento cardiovascolare sono considerati già a rischio molto alto e non si usa lo SCORE per queste persone.

### Strategie di intervento in funzione del rischio cardiovascolare

Rischio CV totale (SCORE) %	Livello di C-LDL mg/dl				
	< 70	70 a <100	100 a < 155	155 a < 190	≥ 190
< 1	Nessuna terapia antilipidica	Nessuna terapia antilipidica	Nessuna terapia antilipidica	Nessuna antiterapia antilipidica	Modifica stile di vita e se non controllato terapia antilipidica
Classe/livello	1/C	1/C	1/C	1/C	IIa/A
≥ 1 a < 5	Nessuna terapia antilipidica	Nessuna terapia antilipidica	Modifica stile di vita e se non controllato terapia antilipidica	Modifica stile di vita e se non controllato terapia antilipidica	Modifica stile di vita e se non controllato terapia antilipidica
Clesse/livello	1/C	1/C	II/A	II/A	I/A
≥ 5 a < 10 rischio alto	Nessuna terapia antilipidica	Modifica stile di vita e se non controllato terapia antilipidica	Modifica stili di vita + terapia antilipidica	Modifica stili di vita + terapia antilipidica	Modifica stili di vita + terapia antilipidica
Classe/livello	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
>10 rischio molto	Modifica stili di vita e	Modifica stili di vita +	Modifica stili di vita +	Modifica stili di vita +	Modifica stili di vita +

alto	considera terapia antilipidica	terapia antilipidica	terapia antilipidica	terapia antilipidica	terapia antilipidica
Classe/livello	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

### Target di LDL-C da raggiungere in funzione del rischio

Raccomandazioni	Classe	Livello
In pazienti a rischio CV molto alto è raccomandato una riduzione di LDL-C < di 70 mg/dl o una riduzione di almeno il 50% se l'LDL-C basale è tra 70 e 135	I	B
In pazienti ad alto rischio CV è raccomandato una riduzione di LDL-C < di 100 mg/dl o una riduzione di almeno il 50% se l'LDL-C è tra 100 e 200 mg/dl	I	B
In pazienti a basso/moderato rischio CV è raccomandato una riduzione dell'LDL-C < di 115 mg/dl	IIa	C

Le EAS/ESC sottolineano l'importanza dei target perché possono migliorare la comunicazione medico/paziente e facilitare l'aderenza al trattamento anche se questo approccio non è stato testato. Esse criticano le USPSTF perché il loro approccio è basato solo su RCT; in questo modo si tagliano fuori studi osservazionali e studi basati su registri nazionali che possono dare risposte ai pazienti del mondo reale cosa che è possibile in parte usando solo RCT. Così facendo noi possiamo considerare solo il paziente di riferimento dei RCT. Affermano che ci sono evidenze che suggeriscono che l'abbassamento del LDL-C è associato con meno eventi CV e come riferimento a questa affermazione citano lo studio JUPITER le cui critiche abbiamo

detto sopra e comunque, continuano, è preferibile ridurre il più possibile l'LDL-C nei pazienti a rischio CV molto alto.

L'LDL-C è usato come target principale. In caso si volesse usare come target secondario il non-HDL-C i target sono: nei pazienti a rischio CV molto alto è < a 100 mg/dl e < a 130 mg/dl nei pazienti a rischio CV alto. Una regola mnemonica semplice è aggiungere 30 ai target di LDL-C.

Ricordo che il non-HDL-C è il target principale nelle Linee Guida NICE che lo considerano più sensibile e affidabile e di facile calcolo a differenza dell'LDL-C in cui occorre calcolarlo con la formula di Friedewald che presenta anche limitazioni se i trigliceridi sono > di 300 mg/dl.

In pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) non in dialisi, le statine riducono la mortalità totale del 34%, eventi CV maggiori del 45% e stroke del 34%. In questi pazienti le statine o statina/ezetimibe è indicata. Quelli in dialisi le statine non hanno effetto su tutte le cause di morte e stroke ma riducono la mortalità CV del 21% e gli eventi CV del 19%. In questi pazienti le statine non vanno usate.

Nei Diabete di tipo 1 con presenza di microalbuminuria e/o malattia renale occorre ridurre l'LDL-C di almeno il 50% con una statina a prescindere dal valore basale di LDL-C.

Nel Diabete di tipo 2 in presenza di malattia CV o malattia renale e in quelli senza malattia CV > di 40 anni con uno o più fattori di rischio CV o marker di danno d'organo il target dell'LDL-C è < di 70 mg/dl. Nei Diabetici di tipo 2 senza fattori di rischio CV e segni di danno d'organo il target dell'LDL-C è < di 100 mg/dl.

### **Linee Guida NICE 2014 (45)**

In prevenzione primaria le Linee Guida NICE raccomandano di calcolare il rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni con il QRISK2 ([www.qrisk.org/](http://www.qrisk.org/)) e trattare con atorvastatina 20 mg/die quando il rischio è  $\geq$  al 10%. Per le persone  $\geq$  a 85 anni le NICE affermano che l'atorvastatina 20 mg/die potrebbe ridurre gli IMA fatali.

In prevenzione secondaria consigliano di iniziare con atorvastatina 80 mg/die. Usare dosi più basse in queste condizioni:

- interazione possibile con altri farmaci
- alto rischio di effetti collaterali
- preferenza del paziente

Considerare il trattamento con atorvastatina 20 mg in prevenzione primaria in tutti gli adulti con diabete tipo 1 nelle seguenti condizioni:

- adulti > di 40 anni
- diabete da più di 10 anni
- nefropatia stabilita
- hanno altri rischi CV

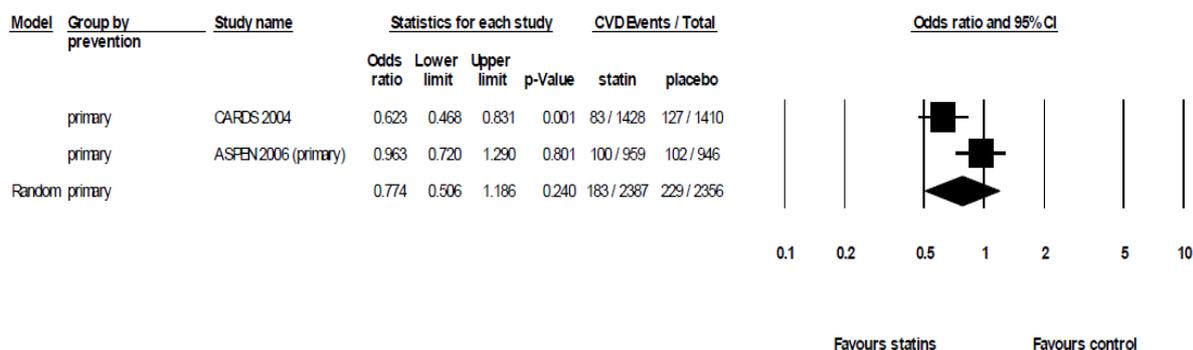
Nei diabetici di tipo 2 e in prevenzione primaria trattare con atorvastatina 20 mg die quelli che hanno un rischio CV a 10 anni  $\geq 10\%$ .

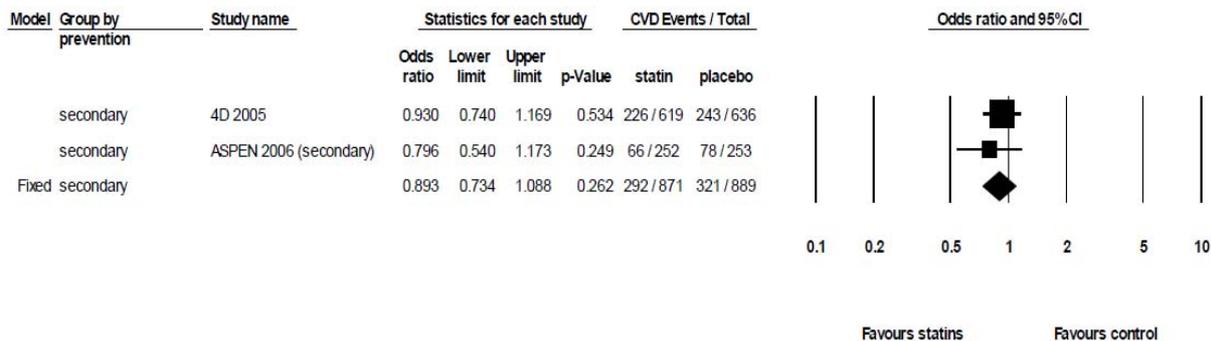
I pazienti con Insufficienza Renale Cronica trattare con atorvastatina 20 mg in prevenzione primaria o secondaria. Incrementare la dose se non si è raggiunta una riduzione > del 40% del non-HDL-C e il GFR è 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> o più.

## I dati della Letteratura

### Diabetici

Una revisione sistematica ha analizzato tutti gli studi in prevenzione primaria e secondaria che includevano diabetici dimostrando una riduzione significativa degli eventi CV maggiori e della mortalità totale, ma analizzando i trials che comprendevano solo pazienti diabetici (CARDS, ASPEN, 4D) le statine non erano efficaci nell'abbassare gli eventi CV maggiori sia in prevenzione primaria che secondaria (OR 0,817, IC 95%, 0,649-1,029, p=0,086). Non c'era bias di pubblicazione con il test di Egger ma c'era una significativa eterogeneità (Q=5,24, p=0,075). (86)





## Anziani

Meta-analisi di RCT hanno mostrato consistente riduzione degli eventi vascolari con l'uso di statine sia in prevenzione primaria che secondaria nonostante l'età. (11,15)

Le evidenze disponibili che supportano l'uso di statine in prevenzione primaria derivano da analisi per sottogruppi e dati post-hoc. Vedi tabella sotto (89)

Study	N (% elderly)	Age range (yr)	Statin (dose)	Mean follow-up (yr)	Main results	NNT
AFCAPS/TexCAPS <sup>[35]</sup>	6,605 (21% > 65 yr)	45–73	Lovastatin (20–40 mg)	5.2	37% reduction in non-fatal myocardial infarction, unstable angina and sudden death.	49
ALLHAT-LLT <sup>[36]</sup>	10,335 (50% > 65 yr)	≥ 55	Pravastatin (40 mg)	4.8	No significant reductions in mortality, coronary heart disease or stroke vs. usual care (4.8 years).	NS
ASCOT-LLA <sup>[37]</sup>	10,305 (64% > 60 yr)	40–75	Atorvastatin (10 mg)	3.3	36% reduction in non-fatal myocardial infarction and coronary death.	164
CARDS <sup>[38]</sup>	2,838 (40% > 65 yr)	40–75	Atorvastatin (10 mg)	3.9	37% reduction in fatal and non-fatal myocardial infarction, coronary death, unstable angina, and revascularization.	42
MEGA <sup>[39]</sup>	7,832 (70% > 55 yr)	40–70	Pravastatin (10–20 mg)	5.0	31% reduction in coronary events. 32% reduction in total mortality.	150
CHS <sup>[40]</sup>	1,914 (100% > 65 yr)	> 65	Statins	7.3	44% reduction in all-cause mortality. 56% reduction in cardiovascular disease.	46
PROSPER <sup>[41]</sup>	5,804 (100% > 70 yr)	70–82	Pravastatin (40 mg)	3.2	15% reduction in coronary death, non-fatal myocardial infarction and stroke.	59
JUPITER <sup>[42]</sup>	17,802 (32% > 70 yr)	60–71	Rosuvastatin (20 mg)	1.9	44% reduction in non-fatal myocardial infarction, cerebrovascular event, revascularization, coronary death and unstable angina.	95

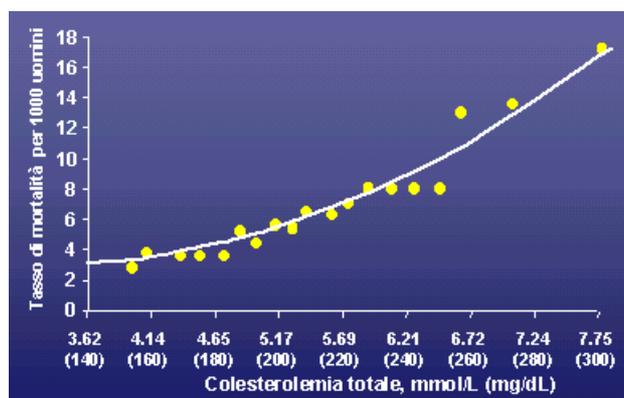
NNT: number needed to treat; NS: non significance.

Attualmente sono solo 2 gli RCT che hanno studiato solo anziani in prevenzione primaria e secondaria (Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease - PROSPER e The Cardiovascular Health Study - CHS). (90,91) Nel PROSPER la popolazione era composta da 2804 uomini e 3000 donne di 70-82 anni in prevenzione primaria e secondaria con pravastatina 40 mg e follow up di 3,2 anni. Gli end point primari erano compositi, morte coronarica, IMA non fatale e stroke fatale e non. Si ebbe una riduzione significativa degli end point primari, una riduzione della morte coronarica e dell'IMA non fatale combinatima non dell'IMA non fatale. Stroke e TIA non erano ridotti significativamente così pure tutte le cause di morte. Si ebbe un aumento dei casi di cancro in modo significativo. L'estensione dello studio a 8,6 anni

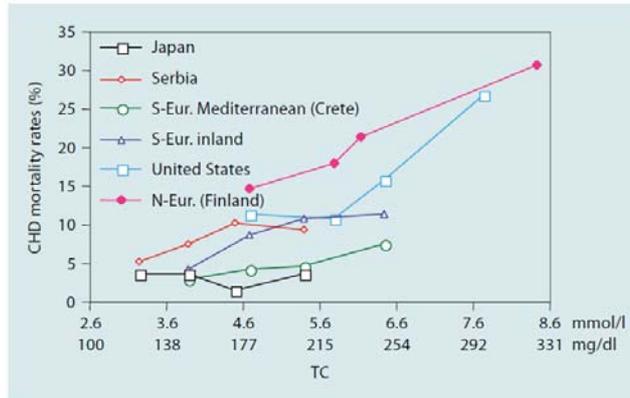
confermava i risultati ottenuti a 3,2 anni. (92) Lo studio CHS comprendeva una popolazione di 664 uomini e 1250 donne con durata di 7,3 anni di età > di 65 anni. Si ebbe una riduzione significativa degli eventi CV maggiori (RRR 56%) e delle morti per tutte le cause (RRR 44%). Il risultato si manteneva anche per i soggetti > di 75 anni.

Una meta-analisi di 19 studi di 30 coorti con 68.094 anziani (93) trovò una relazione inversa tra tutte le cause di morte e l'LDL-C. In 2 coorti la mortalità CV era più alta nel quartile con LDL-C più basso con significatività statistica. In sette coorti fu trovata nessuna significatività statistica. La conclusione degli Autori è che l'ipotesi colesterolo è inconsistente. Queste osservazioni sono in accordo con altri studi (94,95) che mostrano come tutte le cause di mortalità sono più alte quando il colesterolo totale è più basso (curva ad U). Quando il colesterolo totale è < di 213 mg/dl si ha la più alta mortalità in anziani di 80 anni. La curva ad U nei pazienti anziani è vista anche per altre condizioni come la pressione arteriosa (< di 110/70 e > di 140/90), il BMI, la filtrazione glomerulare e l'HBA1c. Una possibile spiegazione potrebbe essere l'infiammazione e la malnutrizione legate all'età avanzata. (96)

Un'altra ipotesi potrebbe essere la selezione dei pazienti. Osserviamo la figura sotto tratta dallo studio MRFIT. In questo studio la popolazione è stata selezionata. (97)



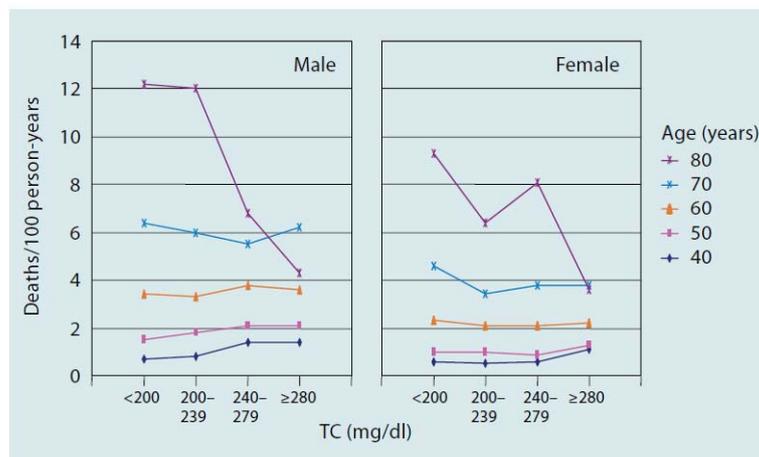
Ma se osserviamo la figura sotto (studio Seven Country) il Colesterolo è linearmente relazionato alla mortalità per malattia CV in alcuni paesi ma non in altri (Creta e Giappone). I dati sono presi dalla popolazione generale e non selezionati. (98)



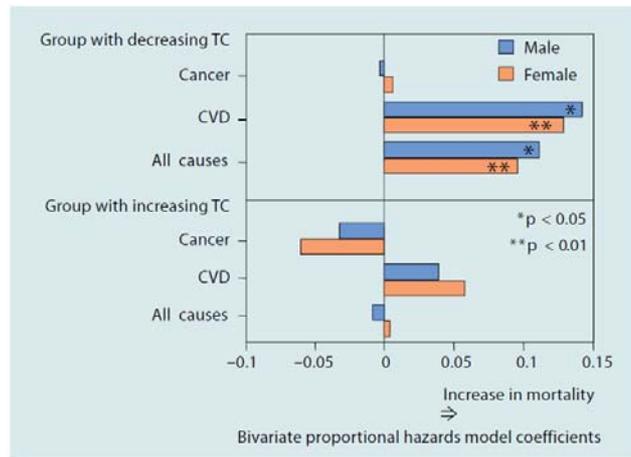
Si nota che la mortalità CV nel gruppo con + basso Colesterolo (190 mg/dl) in Finlandia è 4 volte + alta che nel gruppo con + alto colesterolo in Giappone (210 mg/dl).

Questo significa che altri fattori, diversi dal colesterolo, sono + importanti nel predire la mortalità.

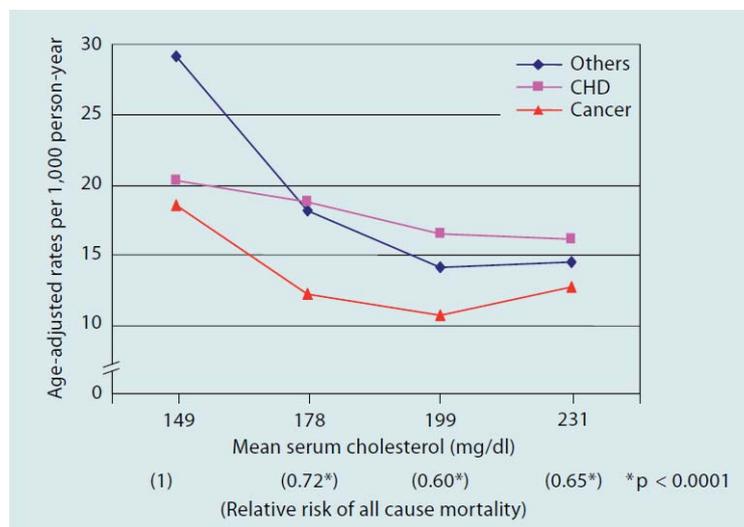
La stessa cosa emerge dai dati dello studio Framingham. Mortalità in base all'età al sesso e ai valori di colesterolo. (99)



Sempre dai dati dello studio Framingham (Figura sotto). Sotto i 50 anni avere un basso colesterolo migliora la longevità. Dopo i 50 anni una diminuzione di 14 mg/dl di colesterolo, durante i 14 anni di osservazione, si aveva un 11% di rischio di morte rispetto alle persone il cui colesterolo rimaneva costante. (100)

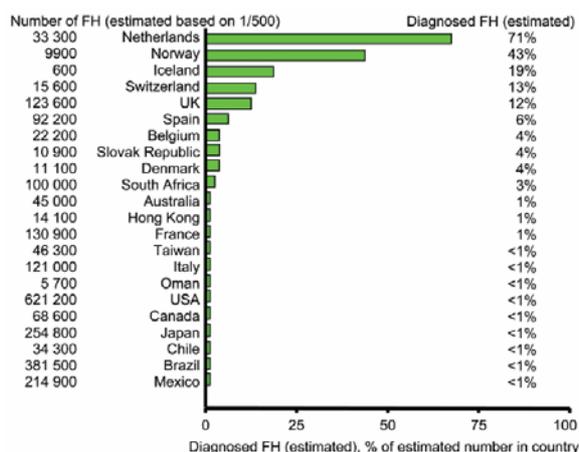


La stessa cosa si osserva nell'Honolulu Heart Program studio di coorte che mostra come con l'avanzare dell'età il colesterolo alto è protettivo. (101)



Queste differenze rispetto ai RCT sono dovuti al fatto che sono dati presi nella popolazione generale e non selezionati come nei RCT con tutte le esclusioni che si fanno.

Una possibile spiegazione di queste differenze è la Ipercolesterolemia Familiare (FH), malattia sottostimata e alquanto frequente. (102,103) E' possibile che nelle popolazioni selezionate ci sia un'alta proporzione di pazienti don ipercolesterolemia familiare



La diagnosi della forma eterozigote si fa con i criteri della Dutch Lipid Clinic Network score.

### Criterio

- Parente di primo grado con infarto prematuro (<55 anni maschi, <60 femmine) o con affezioni vascolari o con valori di LDL-C sopra il 95° percentile 1
- Parente di primo grado con xantomi tendinei o arco corneale o con valori di LDL-C sopra il 95° percentile in soggetti inferiori ai 18 anni 2
- Probando con malattia coronaria prematura (<55 anni maschi, <60 femmine) 2
- Probando con vasculopatia cerebrale o periferica prematura (<55 anni maschi, <60 femmine) 1
- Probando con xantomi tendinei 6
- Probando con arcus cornealis prima dei 45 anni 4
- Livelli di LDL-C > 325 mg/dl 8
- Livelli di LDL-C 251 – 325 mg/dl 5
- Livelli di LDL-C 213 – 247 mg/dl 3
- Livelli di LDL-C 155 – 190 mg/dl 1
- Accertamento molecolare di una mutazione funzionale nel gene LDLR 8

**Diagnosi:** “Definita” se la somma dei punti è superiore ad 8  
 “Probabile” se la somma dei punti è compresa tra 6 e 8  
 “Possibile” se la somma dei punti è compresa tra 3 e 5

### 95° percentile dell'LDL-C in funzione dell'età

< di 18 anni	135mg/dl
18 – 40 anni	176 mg/dl
40 – 60 anni	195 /dl
Sopra i 60 anni	202 mg/dl

#### Effetti collaterali

Lo spettro completo degli effetti collaterali delle statine è ancora incerto. Esistono differenze tra RCT e studi osservazionali sull'ampiezza degli effetti collaterali, bassa/trascurabile nei RCT, più alta negli studi osservazionali e nei registri di segnalazione (46). Uno studio recente di Lancet (47) ha analizzato il fenomeno considerando attendibili solo gli RCT che secondo gli Autori sono i soli studi che possono fare chiarezza. Questo però non è completamente vero. Secondo il National Lipid Association (NLA) (48) gli RCT vengono disegnati per dimostrare i benefici/efficacia di un farmaco ma non sono ideali per verificare gli effetti collaterali. Inoltre la popolazione studiata nei RCT differisce dal mondo reale: durante il periodo di run-in, che precede l'inizio dello studio, vengono eliminati i pazienti che non soddisfano i requisiti dello studio e i pazienti che riferiscono effetti collaterali da statine. Per esempio nello studio più ampio sulle statine, l'HPS (Heart Protection Study) il 36% dei pazienti eligibili vennero esclusi dopo il periodo di run-in. Il motivo dell'esclusione non venne spiegato ma probabilmente per intolleranza. Questo problema è presente in tutti i trials con statine.

Lo studio di Lancet, che ha analizzato solo RCT, conclude che trattando 10.000 pazienti per 5 anni con una statina a dosi giuste (per esempio atorvastatina 40 mg/die) ci aspetteremo circa 5 extra casi di miopatia (uno dei quali potrebbe progredire a rabdomiolisi), 50-100 casi di mialgia o debolezza muscolare, 50-100 casi di diabete e 5-10 casi di stroke emorragico. Questi effetti collaterali sono più frequenti a dosi alte di statine e con le statine più potenti (Rosuvastatina e Atorvastatina).

Sempre nello studio di Lancet gli Autori affermano: "I benefici della terapia con statine dipendono dal rischio assoluto individuale di eventi CV e dalla riduzione dell'LDL-c. Per esempio, abbassando l'LDL-C di 77 mg/dl con una statina (atorvastatina 40 mg) per 5 anni in

10.000 pazienti si prevenivano eventi maggiori CV in circa 500 pazienti (5% di beneficio assoluto) che hanno un rischio aumentato ma che non hanno ancora avuto eventi CV (prevenzione primaria). Questa affermazione sembra basata sull'opinione e credenze degli Autori ma non è suffragata da evidenze scientifiche. Nella meta-analisi della Cholesterol Treatment Trialists (CTT), a cui gli Autori fanno riferimento, la riduzione del LDL-C non era neanche la metà nelle persone che avevano un rischio assoluto di eventi CV < al 20% nei 5 anni successivi. Le stime sono basate su previsioni non sui fatti. I dati del CTT mostrano che la riduzione di eventi CV (IMA o stroke) in persone con un rischio del 5-10% nei prossimi 5 anni è un quinto di quello stabilito dagli Autori dell'articolo di Lancet: 100 persone devono essere trattate con una statina per 5 anni per prevenire 1 evento CV (IMA o stroke) ma non c'era una riduzione di tutte le cause di morte. Questo piccolo beneficio assoluto non era statisticamente significativo e non c'era riduzione degli eventi avversi, così non c'era un beneficio globale associato alla terapia con statine.

Tra gli studi osservazionali esiste un po' di confusione, con studi che mostrano incidenza di effetti collaterali più alti rispetto ai RCT e altri che sono in linea con i dati degli RCT.

In uno studio prospettico aperto di coorte usando i dati di 368 QResearch GP Inglesi e Gallesi si dimostrò che individui sani in prevenzione primaria per ogni 10.000 persone che prendevano una statina c'erano 307 extra cataratte, 23 con insufficienza renale acuta e 74 con disfunzione epatica. Inoltre c'era un 38% di faticabilità muscolare. (49) Un altro effetto assai discusso è la progressione delle calcificazioni coronariche e aortiche (CACs, Coronary Artery Calcium score) (50,51), ma questo fatto può essere positivo e legato ad un effetto stabilizzante della placca. (52,53) Altri studi osservazionali non hanno mostrato un eccesso di effetti collaterali. (54,55)

## **Raccomandazioni del National Lipid Association (NLA) (48)**

### **Deficit cognitivi**

Non ci sono prove che le statine causano deficit cognitivi (Raccomandazione A, Evidenza bassa/moderata) da RCT mentre studi osservazionali e case-report riportano questa associazione. Nel caso si verificasse un disturbo cognitivo durante trattamento con statine occorre valutare il caso e se possibile sospendere la statina e osservare nel tempo se i sintomi migliorano. In alternativa, se non possibile sospenderla, sostituire la statina con un'altra non lipofila come prava statina o rosuvastatina. (Raccomandazione di esperti, Evidenza bassa)

### **Diabete**

Meta-analisi di statine indicano che il rischio di sviluppare diabete è modesto ma statisticamente significativo di circa il 10-12% e il rischio è correlato alla dose. (Raccomandazione A, Evidenza moderata) Una meta-analisi di 13 trials in cui i partecipanti non avevano diabete riportò un eccesso di diabete di 174 casi (2226 vs 2052 OR 1,9, IC 1,02-1,17, NNH 255) per una durata media di 4 anni. La metanalisi del CTT (Cholesterol Treatment

Trialists) ha stimato che trattare 255 pazienti con una statina riducendo l'LDL-C di 38,7 mg/dl si prevenivano 5,4 eventi CV morte o IMA non fatale in 4 anni.(56)

Preiss et al (57) indagarono il rischio di diabete con alte dosi di statine vs basse/moderate dosi (80 mg di atorvastatina vs 10-20 mg di atorvastatina, 20-40 mg di simvastatina, 40 mg di pravastatina, 20-40 mg di simvastatina). I dati risaltano da 5 studi con 32.752 partecipanti non diabetici. Nel gruppo assegnato alle alte dosi ci furono 1449 (8,8%) di nuovi casi di diabete contro i 1300 (8,0%) casi del gruppo a basse/moderate dosi, Odd Ratio 1,12 (IC 1,04-1,22). Il NNH fu di 498 pazienti da trattare per avere 1 caso in eccesso di diabete per anno con alte dosi di statine vs basse/moderate dosi o 125 pazienti da trattare per 4 anni. Il NNT per prevenire un evento CV per anno fu di 155. Così se 498 pazienti sono trattati con alte dosi di statine per un anno rispetto a basse/moderate dosi il numero di eventi CV prevenuti sarebbero 3,2 con un caso di diabete in eccesso.

In un paziente che prende una statina l'NLA consiglia di controllare i fattori di rischio di diabete quali:

- pazienti con BMI > di 25
- sedentarietà
- familiarità di primo grado per diabete
- donne che partoriscono neonati con peso > di 4 Kg o che hanno avuto un diabete gestazionale
- pazienti ipertesi
- HDL-C < di 35 mg/dl o trigliceridi > di 250 mg/dl
- donne con ovaio policistico
- HBA1c > di 5,7 o intolleranza glucidica a precedenti tests
- storia di malattia CV

In questi casi occorre sensibilizzare il pazienti a cambiare gli stili di vita stressando sulla necessità di un'alimentazione corretta e combattere la sedentarietà con un programma di attività fisica. Queste raccomandazioni valgono anche in caso di riscontro di diabete in corso di terapia con statine.

### **Interazione con altri farmaci**

Con l'eccezione della lovastatina e simvastatina, che sono pro farmaci, tutte le altre sono somministrate sotto forma di acido idrossilico. Una volta somministrate vari fattori possono interagire sul loro assorbimento, metabolismo ed escrezione. Le statine vengono assorbite abbastanza bene e raggiungono il picco plasmatico in circa 4 ore. Quando prese con il cibo la lovastatina è assorbita più efficacemente. Simvastatina e rosuvastatina non sono influenzate dal cibo mentre pravastatina, fluvastatina e atorvastatina hanno un ridotto assorbimento se prese con il cibo.

L'interazione con i fibrati è nota da tempo in quanto riducono la eliminazione delle statine. Se occorre dare un fibrato per trattare un'ipertrigliceridemia il fenofibrato è il farmaco di scelta.

Anche gli alcolici, se in dosi eccessive, possono alterare il metabolismo delle statine. Anche il pompelmo può alterare il metabolismo delle statine in senso inibitorio e l'effetto può durare 24 ore. Il riso rosso fermentato, molto usato come ipolipemizzante, contiene quantità varie di monakolina K (simile alla lovastatina) e non va usato in combinazione con statine.

Farmaci per l'Epatite C. Il boceprevir non va usato con simvastatina e lovastatina. Il telaprevir non va usato con simvastatina, lovastatina e atorvastatina. Le statine non sembrano essere alterate in caso di cosomministrazione con il sofosbuvir. Le statine vanno usate con cautela con il simeprevir. La rosuvastina non deve superare i 10mg, l'atorvastatina va iniziata a basse dosi e non superare i 40 mg, la simvastatina va usata alle più basse dosi così pure per la lovastatina e fluvastatina.

**Table 12** Comparison of drug-drug interactions across all statins

	Level 1 (severe) *Do not use*	Level 2 (major) *Use with caution*	Level 3 (moderate) *Less likely to cause severe drug interaction*	Level 4 (mild) *Unlikely to cause drug interaction*
Simvastatin/lovastatin	Protease inhibitors	Amiodarone	Afatinib	Barbiturates
	Boceprevir	Amlodipine	Aprepitant	Carbamazepine
	Clarithromycin	Conivaptan	Fosaprepitant	Clopidogrel
	Cobicistat	Diltiazem	Bosentan	Nevirapine
	Elvitegravir	Dronedarone	Colchicine	
	Emtricitabine	Efavirenz	Dalfopristin/quinupristin	
	Tenofovir	Other fibrates	Daptomycin	
	Cyclosporine	Fluconazole	Digoxin	Oxcarbazepine
	Danazol	Grapefruit juice	Esomeprazole	Rifabutin
	Delavirdine	Imatinib	Fluvoxamine	Rifapentine
	Erythromycin	Lomitapide	Fosphenytoin	
	Gemfibrozil	Ranolazine	Lansoprazole	
	Itraconazole	Simeprevir	Niacin, niacinamide	
	Ketoconazole	Ticagrelor	Omeprazole	
	Nefazodone	Troleandomycin	Pantoprazole	
	Posaconazole	Verapamil	Phenytoin	
	Red yeast Rice		Quinine	
	Telaprevir		Repaglinide	
	Telithromycin		Rifampin	
	Voriconazole		St. John's wort	
		Warfarin		
Atorvastatin	Posaconazole	Boceprevir	Amiodarone	Barbiturates
	Red yeast rice	Clarithromycin	Antacids	Carbamazepine
	Telithromycin	Conivaptan	Aprepitant	Cimetidine
	Voriconazole	Cyclosporine	Fosaprepitant	Clopidogrel
		Darunavir	Atazanavir	Miconazole
		Delavirdine	Bosentan	Nevirapine
		Digoxin	Colchicine	Oral contraceptives
		Diltiazem	Colestipol	Oxcarbazepine
		Erythromycin	Dalfopristin/quinupristin	Pioglitazone
		Fluconazole	Danazol	Rifabutin
		Fosamprenavir	Daptomycin	Rifapentine
		Gemfibrozil	Efavirenz	Spironolactone
		Grapefruit juice		
		Imatinib	Esomeprazole	
		Itraconazole	Fosphenytoin	
		Ketoconazole	Indinavir	
		Lopinavir/ritonavir	Lansoprazole	
		Nefazodone	Mifepristone	
		Nelfinavir	Niacin, niacinamide	
		Other fibrates	Nilotinib	
	Saquinavir	Omeprazole		
	Simeprevir			
	Telaprevir	Pantoprazole		
	Tipranavir	Phenytoin		
	Troleandomycin	Quinine		
	Verapamil	Ranolazine		
		Rifampin		
		St. John's wort		
		Warfarin		
Rosuvastatin	Red yeast rice	Antacids	Colchicine	Erythromycin
		Atazanavir	Daptomycin	Oral contraceptives
		Clarithromycin	Darunavir	
		Cyclosporine	Indinavir	

**Table 12** (continued)

	Level 1 (severe) *Do not use*	Level 2 (major) *Use with caution*	Level 3 (moderate) *Less likely to cause severe drug interaction*	Level 4 (mild) *Unlikely to cause drug interaction*
Pravastatin	Red yeast rice	Fosamprenavir Gemfibrozil and other fibrates Lopinavir/Ritonavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Simeprvir Telithromycin Bile acid resins Clarithromycin Cyclosporine Darunavir Erythromycin Gemfibrozil and other fibrates Simeprvir Telithromycin	Itraconazole Niacin, niacinamide Warfarin  Boceprevir Colchicine Daptomycin Itraconazole Niacin, niacinamide Orlistat	
Fluvastatin	Red yeast rice	Cyclosporine Erythromycin Gemfibrozil and other fibrates Telithromycin	Warfarin Amiodarone Antiretroviral protease inhibitors Cholestyramine Cimetidine Colchicine Daptomycin Delavirdine Diclofenac Digoxin Efavirenz Ethanol Fluconazole Fluoxetine Fluvoxamine Glyburide Imatinib Niacin, niacinamide Nilotinib Omeprazole Phenytoin Ranitidine Rifampin Sulfinpyrazone Sulfonamides Voriconazole	Clopidogrel Irbesartan Rifabutin Rifapentine Zafirlukast
Pitavastatin	Cyclosporine Red yeast rice	Atazanavir Darunavir Erythromycin Fosamprenavir Gemfibrozil and other fibrates Lopinavir; Ritonavir Rifampin Ritonavir Saquinavir Simeprvir Telithromycin Tipranavir	Warfarin Colchicine Niacin, niacinamide Raltegravir	Warfarin

Adapted with permission from Clinical Pharmacology [database online]. Tampa, FL: Elsevier/Gold Standard, Inc.; 2013.<sup>29</sup>

Queste Tabelle sono prese dalle raccomandazioni del NLA. (48)

## Sicurezza epatica delle statine

L'NLA afferma che non ci sono problemi di sicurezza delle statine a livello epatico e possono essere tranquillamente usate in caso di Epatopatia cronica HCV correlata, nella epatopatia cronica non alcolica, nella epatopatia autoimmune e nei trapiantati di fegato. Comunque consigliano un controllo delle transaminasi prima di usare una statina.

In caso di aumento delle transaminasi  $>$  o  $<$  di 3 volte il limite si veda l'algoritmo a pagina 54 e 55.

## Statine e muscoli

La mialgia è un malessere, noia muscolare inspiegabile spesso descritta come simil-influenzale con CPK normale. Lo spettro della mialgia comprende:

dolore muscolare

indolenzimento muscolare

rigidità muscolare

debolezza muscolare

crampi muscolari anche dopo esercizio (non crampi notturni)

miopatia; debolezza muscolare associata a CPK elevato

miosite; flogosi muscolare, è presente dolore e debolezza muscolare

mionecrosi; CPK molto elevato. Si distinguono 3 forme:

lieve con CPK aumentato  $>$  di 3 volte il normale

moderata con CPK aumentato  $\geq$  a 10 volte il limite

severa con CPK  $\geq$  a 50 volte il limite normale

mionecrosi con mioglobinuria o insufficienza renale acuta (rabbdomiolisi clinica)

La terminologia adottata differisce da altri pannelli di esperti.

Gli effetti avversi muscolari da statine sono del 1-5% in RCT mentre arrivano all'11-29% negli studi osservazionali di coorte. Tuttavia più bassi tassi di sintomi muscolari in RCT sono da attribuire alla quasi assenza di questionari prospettici e dall'esclusione di pazienti con storia di sintomi muscolari nella fase di run-in. Il risultato è la minor incidenza di effetti muscolari nei RCT, in sostanza sono sottostimati. Un altro problema è la mancanza di una uniforme e validata definizione di problemi muscolari e la mancanza di un esame routinario muscolare.

Comunque l'argomento è assai complesso e dibattuto in letteratura. Una revisione sistematica ha valutato gli effetti avversi da statine negli anziani senza notare differenze tra coloro che prendevano la statina e coloro che prendevano placebo. (58) Due studi retrospettivi hanno mostrato che la riammissione della statina, dopo sospensione per effetti muscolari, il 92% dei

pazienti nel primo studio e il 72% nel secondo studio erano ancora in trattamento dopo un anno. (59,60) Come si può intuire non c'è accordo sulla reale incidenza di effetti muscolari per via dei problemi segnalati sopra. Un RCT, il The Effect of STatins On Muscle Performance (STOMP); National Heart, Lung, and Blood Institute (61), disegnato per determinare l'incidenza dei problemi muscolari da statine ha usato un rigido protocollo per la definizione di mialgia da statine. In breve 202 pazienti furono randomizzati a ricevere 80 mg di atorvastatina e placebo per 6 mesi ed erano intervistati 2 volte al mese con il Short-Form McGill Pain Questionnaire e il Short-Form Brief Pain Inventory. I pazienti erano considerati avere mialgia da statine se tutti i seguenti sintomi erano presenti:

- inizio o incremento dei sintomi di mialgia (dolore, crampi, debolezza, rigidità muscolari) non associati con un recente esercizio;
- sintomi che persistevano per almeno 2 settimane;
- sintomi che si risolvevano entro 2 settimane dall'interruzione della statina;
- sintomi che si ripresentavano entro 4 settimane dalla reintroduzione della statina.

Con questa definizione la mialgia fu trovata nel 9,4% nel gruppo atorvastatina e 4,6% nel gruppo placebo (p=0,05). Questo studio ha delle limitazioni. E' un campione di pochi soggetti, sani senza comorbidità e uso di farmaci con durata limitata di 6 mesi.

### **Proposta di uno score index per la diagnosi clinica di mialgia da statine**

Sintomi clinici (sintomi nuovi o aumentati e inspiegabili)	Score
Distribuzione regionale/caratteristiche	
Flessori dell'anca simmetrici/dolore coscie	3
Dolori al polpaccio simmetrici	2
Dolori prossimali alti simmetrici	2
Non-specifici asimmetrici, intermittenti	1

Caratteristiche temporali:

Sintomi iniziati da meno di 4 settimane	3
---	---

Sintomi iniziati da 4-12 settimane	2
Sintomi iniziati da più di 12 settimane	1
Sospensione	
Migliora alla sospensione (<2 settimane)	2
Migliora alla sospensione (2-4 settimane)	1
Non migliora alla sospensione (>4 settimane)	0
Risomministrazione	
Stessi sintomi alla risomministrazione in <4 settimane	3
Stessi sintomi alla risomministrazione entro 4-12 settimane	1

---

Score index per mialgia clinica da statine

Probabile	9-11
Possibile	7-8
Inprobabile	< 7

---

From: Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA. An assessment by the statin muscle safety

task force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014;8:558-571.

## Come comportarsi in caso di intolleranza a statine?

Il primo passo consiste nel compilare il questionario score index, escludere un ipotiroidismo, valutare interazioni farmacologiche, prescrivere un CPK;

Se sintomi intollerabili per il paziente, debolezza muscolare, CPK  $\geq 3$  volte il limite stop statine per 2-4 settimane. Considera EMG se i sintomi persistono dopo sospensione per confermare la diagnosi;

Se i sintomi persistono considera deficit/carenza di Vitamina D, patologie infiammatorie o metaboliche muscolari; se il CPK rimane  $\geq 3$  volte il limite considera una visita neurologica per una biopsia muscolare;

Se i sintomi diminuiscono o scompaiono considera un'altra statina iniziando alla minima dose;

Se il paziente rimane asintomatico, aumenta la dose fino alla massima dose raccomandata se tollerata;

Se i sintomi ricompaiono provare una statina a lunga emivita (atorvastatina o rosuvastatina 5-10 mg) 1 o 2 volte alla settimana dopo 2-4 settimane di sospensione;

Se i sintomi ricompaiono iniziare un ipolipemizzante diverso come ezetimibe o colestiramina o la loro associazione dopo 2-4 settimane di sospensione;

Se i sintomi ritornano considera l'invio del paziente ad uno specialista delle dislipidemie.

## Alternativa a statine

In caso di intolleranza alle statine o di mancato raggiungimento dei target in caso di prevenzione secondaria un recentissimo consensus di esperti dell'ACC (62) consiglia l'associazione a farmaci diversi dalle statine. Vediamo la tabella consigliata.

	<b>Meccanismo di azione:</b> Inibisce la proteina Niemann-Pick C1 like 1 (NPC1L1) riducendo l'assorbimento del
--	--

<p>Ezetimibe</p>	<p>colesterolo nel piccolo intestino.</p> <p><b>Indicazioni FDA:</b> 1) aggiunto alla dieta in monoterapia o associato a statina nell'ipercolesterolemia primitiva;  2) in pazienti con iperlipemia mista in combinazione con fenofibrato;  3) nell'ipercolesterolemia familiare omozigote in combinazione con atorvastatina o simvastatina;  4) in pazienti affetti da sitosterolemia omozigote.</p> <p><b>In Italia</b> esiste l'ezetimibe in monoterapia (Zetia 10 mg) che ha indicazioni per la ipercolesterolemia familiare e non familiare. Non è stato ancora dimostrato un effetto benefico di ZETIA sulla morbilità e sulla mortalità cardiovascolare. Esiste anche l'associazione con simvastatina, Inegy e Vytorin, (10,20,40,80mg) ed ha indicazioni per l'ipercolesterolemia familiare e non familiare e nei pazienti con eventi cardiovascolari non a target.</p> <p><b>Riduzione delle LDL-C:</b> in monoterapia circa il 18%, in combinazione con simvastatina in media il 25%.</p> <p><b>Outcomes CV nei trials:</b> IMPROVE-IT e SHARP. In pazienti con una recente SCA l'ezetimibe diminuisce notevolmente l'LDL-C e gli end points compositi primari come morte CV, IMA non fatale, ospedalizzazione e rivascolarizzazione coronarica e stroke non fatale.</p>
<p>Considerazioni personali: Una revisione sistematica del 2015 (63) di 9 trials con 13.355 pazienti concludeva che ezetimibe ± simvastatina ha effetti inconsistenti su outcomes importanti o addirittura una possibile progressione dell'aterosclerosi. Questa metanalisi non comprendeva il trial IMPROVE-IT, un RCT di oltre 18.000 pazienti con SCA pubblicato nel 2015 sul NEJM. Questo studio presenta grossi problemi metodologici (64); non si dice come è stata fatta la cecità e la randomizzazione e la significatività statistica fu raggiunta inserendo i dati dell'11% dei pazienti i cui eventi CV furono persi o mancanti. Inoltre a causa dei fallimenti lo studio è stato modificato 5 volte e anche la FDA aveva questionato sulla validità della analisi</p>	

statistica. I risultati non sono applicabili alla prevenzione primaria, anche nei pazienti ad altissimo rischio. Il trial non fornisce evidenze conclusive a supportare l'associazione ezetimibe+simvastatina nei pazienti con SCA. Anche la FDA ha proibito alla MERCK di aggiungere sul foglietto illustrativo che riduce gli eventi cardiovascolari. (65)

<p><b>Inibitori della proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9)</b></p> <p>Evolocumab (Repatha 140 mg 2 penne - €1272,48)</p> <p>Alirocumab (Praluent 75-150 mg 2 penne - €1272)</p>	<p><b>Meccanismo d'azione:</b> Sono anticorpi monoclonali contro la PCSK9. Questa proteina è coinvolta nella degradazione del recettore delle LDL, per cui una sua inibizione aumenta il numero dei recettori delle LDL, favorendo così la riduzione di LDL-C circolante.</p> <p><b>Indicazioni FDA:</b> Alirocumab e Evolocumab aggiunti alla dieta e a statine per trattare l'Ipercolesterolemia famigliare o la malattia CV che necessitano una riduzione maggiore dell'LDL-C.</p> <p><b>Dose e via di somministrazione:</b>Alirocumab; iniziare con 75 mg sottocute ogni 2 settimane. Evolocumab; 140 mg sottocute ogni 2 settimane o 420 mg sottocute al mese. Per somministrare 420 mg fare 3 iniezioni sottocute ogni 30 minuti.</p> <p><b>% media di riduzione di LDL-C:</b> Alirocumab, quando aggiunto alla massima dose tollerata di una statina, 75 o 150 mg ogni 2 settimane riduce l'LDL-C di un ulteriore 45% e 58% rispettivamente. Evolocumab 140-420 mg, aggiunto alla massima dose tollerata di una statina, riduce l'LDL-C di un ulteriore 58% e 64% rispettivamente.</p> <p><b>Trials su outcomes CV:</b> sono in corso. Alirocumab – ODYSSEY (18.600 pazienti post-SCA e con termine febbraio 2018).</p> <p>Evolocumab – FOURIER (27.564 pazienti con IMA, Stroke con atorvastatina ≥ a 20 mg o equivalenti con</p>
---	---

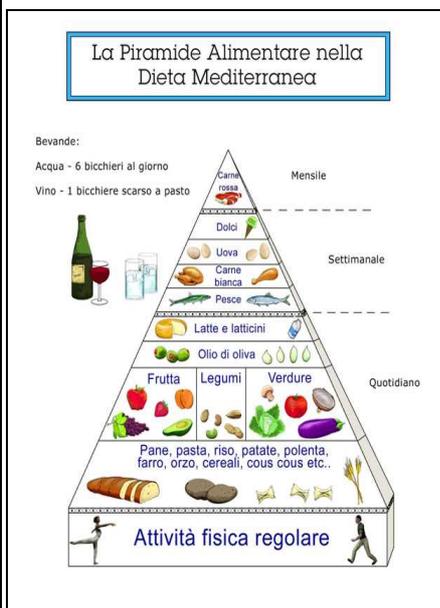
	<p>termine il febbraio 2018.</p> <p>Becocizumab – SPIRE I (17.000 pazienti ad alto rischio di eventi CV con LDL-C 70-99 mg/dl in terapia con statine e con termine il giugno 2018.</p> <p>Bococizumab – SPIRE II con 9.000 pazienti ad alto rischio di eventi CV con LDL-C <math>\geq</math> a 100 mg/dl in terapia con statine e con termine marzo 2018.</p>
--	---

<p>Sequestranti gli Acidi biliari</p>	<p><b>Meccanismo d'azione:</b> è una resina che lega gli acidi biliari, che contengono colesterolo, nell'intestino impedendo il loro riassorbimento.</p> <p><b>Indicazioni approvate FDA:</b> 1) adulti in aggiunta alla dieta e all'esercizio per abbassare l'LDL-C nella ipercolesterolemia familiare;</p> <p>2) adulti in aggiunta alla dieta ed esercizio per migliorare il controllo glicemico nei diabetici di tipo 2;</p> <p>3) ragazzi e ragazze post-menarca, 10 a 17 anni con ipercolesterolemia familiare dopo fallimento di dieta adeguata (LDL-C che si mantiene sopra i 190 mg/dl o LDL-C sopra i 160 mg/dl ma con familiarità per eventi CV prematuri o <math>\geq</math> a 2 altri fattori di rischio CV)</p> <p>In monoterapia o in combinazione con una statina nella iperlipemia primaria.</p> <p><b>% riduzione LDL-C:</b> Colesevelan (Cholestagel) in monoterapia, 15%; in combinazione con una statina a dosi basse/moderate un ulteriore 10-16%.</p> <p>Colestiramina (Questran), in monoterapia il 10% vs placebo.</p> <p><b>Trials su eventi CV:</b> LRC-CPPT con 3.806 uomini di</p>
---------------------------------------	---

mezza età asintomatici con ipercolesterolemia randomizzati a colestiramina vs placebo per una media di 7,4 anni mostrò una riduzione del 19% del rischio degli endpoints primari. Gli effetti di colesevelan e colestipol sulla morbilità e mortalità CV non sono stati determinati.

Facendo una ricerca in letteratura ho, però, trovato una recente meta-analisi sui sequestranti degli acidi biliari che ha mostrato che non riducono gli eventi CV. (66)

## Dieta Mediterranea



Una recentissima meta-analisi del 2016 (75) di 6 studi con 10.950 partecipanti mostra una riduzione degli eventi maggiori CV del 37%, eventi coronarici del 35%, stroke del 35% e scompenso cardiaco del 70% ma non per la mortalità da tutte le cause e la mortalità CV. Uno studio di 1.000 partecipanti presentava vizi metodologici. Escludendo questo studio il beneficio della Dieta Mediterranea non cambiava, riduzione degli eventi maggiori CV del 31% e stroke del 34% ma non per eventi coronarici e scompenso cardiaco.

Controcorrente è lo studio MOLI-SANI, presentato all'ESC Congress 2016. (76) Su 1197 partecipanti della Regione Molise, da qui il nome, con storia di malattia CV ci furono 208 morti durante un follow up medio di 7,3 anni. L'aderenza alla dieta mediterranea fu calcolata su una scala a 9 punti. I pazienti con score più alto di aderenza alla dieta (6-9) avevano una riduzione del 37% di morte rispetto ai pazienti con score di aderenza più basso (0-3). Gli stessi autori dello studio MOLI.SANI hanno provato la dieta mediterranea su 1995 diabetici di tipo 2 con uno studio prospettico di coorte (77) e anche qui ebbero una riduzione della mortalità globale del 37% e del 34% la

	mortalità CV con una durata media di 4 anni
<b>Attività fisica</b>	<p>Una revisione sistematica del 2008 (78) di 33 studi con 883.372 persone mostrò una riduzione della mortalità totale del 33% e una mortalità per cause CV del 35%. Lo studio prese in esame solo studi con più di 5.000 persone con un follow up di almeno 3 anni. La durata degli studi presi in esame andava da 4 a oltre 20 anni. La riduzione del rischio andava dal 11% al 81%. Nove studi usavano un test fisico (la maggior parte con treadmill) per valutare la forma fisica e 24 usavano questionari. I primi mostravano una riduzione del rischio maggiore rispetto ai secondi (57% versus 30%).</p> <p>In un'altra meta-analisi di 80 studi di coorte (79) con 1.338.143 partecipanti (118.121 morti) comparando il livello di attività fisica più alta rispetto alla più bassa la riduzione del rischio di morte per tutte le cause e di cancro fu del 35% per l'attività totale (attività di lavoro, in casa e per svago), del 26% per attività di svago, del 36% per le attività di tutti i giorni e 17% per le attività di lavoro. La riduzione del rischio per un'ora di incremento a settimana di attività fisica vigorosa fu del 9% e 4% per attività fisica moderata per le attività quotidiane. La riduzione del rischio per 150 e 300 minuti a settimana di moderata/intensa attività fisica fu del 14% e 26% rispettivamente. La riduzione della mortalità fu più pronunciata nelle donne.</p> <p>(80)</p>

### **Il problema dei Target**

Con la stesura delle linee guida NCEP III (National Cholesterol Education Program) del 2004 (67) il pannello di esperti esaminò quattro nuovi RCT - Heart Protection Study (HPS), il Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER), l'Antihypertensive and

Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial—Lipid-Lowering Trial (ALLHAT-LLT), l'Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA) e il Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection—Thrombolysis in Myocardial Infarction (PROVE IT–TIMI 22) arrivando alla conclusione che occorreva ripensare le soglie target dell'LDL-C nei pazienti ad alto rischio. Da allora le soglie furono portate a < di 70 mg/dl per i pazienti ad rischio molto alto e < di 100 mg/dl per i pazienti a rischio lto.

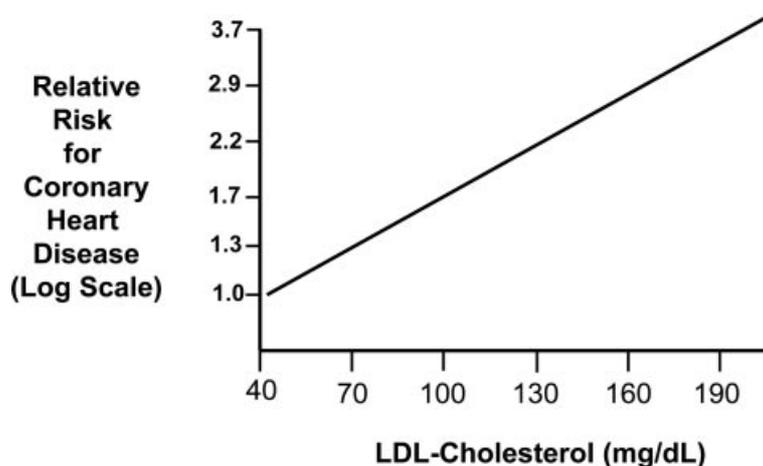
Ho già detto delle differenze tra le Line Guida Europee e quelle Americane dell'ACC. Anche la nostra Nota 13 fissa dei target in base al rischio CV. Ci sono evidenze in proposito? Nessun RCT ha testato i benefici di trattare pazienti in base a specifici target. I trials clinici hanno testato dosi fisse di statine in popolazioni molto selezionate. In alcuni di questi trials, pur riducendo le LDL-C non hanno ridotto gli eventi CV - Clofibrato, Ezetimibe (63), Torcetrapid (ILLUMINATE), Dalcetrapib (dal-OUTCOMES), Anacetrapib (REVEAL, AURORA e 4D nei diabetici in emodialisi). I trials non hanno dimostrato che tutti i farmaci che abbassano il colesterolo riducono il rischio di eventi CV. In altre parole è un dogma, una questione di fede.

	Rischio CV a 5 anni	ARR CV a 5 anni	NNT con simvastatina 40mg
Maschio 55 anni non fumatore, HDL 55, PCR =5, PAS 120, non familiarità per malattie CV			
LDL-C 90	≈ 2%	8 su 1000	125
LDL-C 145	≈ 2,5%	10 su 1000	100
LDL-C 190	≈ 3%	12 su1000	83
Maschio 55 anni fumatore, HDL 25, PCR =5, PAS 140, familiarità per malattie CV			
LDL-C 190	≈ 13%	52 su 1000	19
LDL-C 145	≈ 11%	44 su 1000	23
LDL-C 90	≈ 8%	32 su 1000	31

Inoltre nelle persone anziane l'LDL-C è risultato scarsamente attendibile come fattore di rischio per eventi CV o addirittura alti livelli si sono rivelati protettivi. (68,69,70,71)

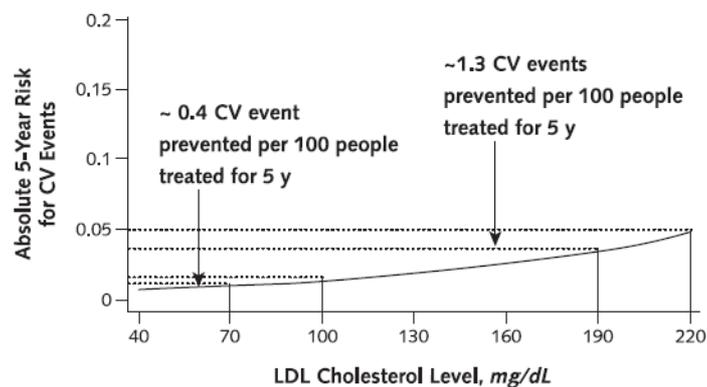
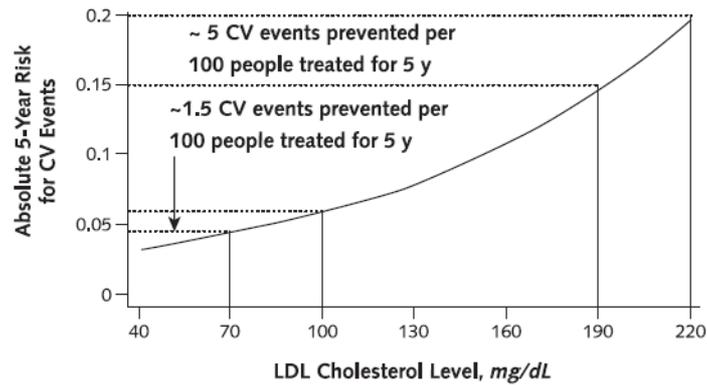
Un secondo problema è rappresentato dalla difficoltà di raggiungere i target, specialmente sotto i 70 mg/dl. Due studi retrospettivi (72,73) mostrano che solo il 37% dei pazienti riescono a raggiungere il target < di 70 mg/dl con dosi moderate/alte di statine. Tra i pazienti in terapia associata, il 41% in statine + ezetimibe e il 46% in statine + niacina raggiunse il target < di 70 mg/dl. Le donne erano meno probabili a raggiungere il target rispetto agli uomini (30,6% vs 38,4%). Inoltre esiste il problema se alte dosi di statine o terapie associate, per raggiungere il target < di 70 mg/dl di LDL-C, possano provocare più danni che benefici nel lungo periodo.

Le Linee Guida NCEP III del 2004 affermano che studi epidemiologici mostrano che il Colesterolo Totale si correla linearmente con il rischio di eventi CV su un ampio range di valori di colesterolo. Siccome l'LDL-C correla significativamente con il Colesterolo Totale, la stessa relazione deve esistere tra LDL-C ed eventi CV configurandosi in una curva log-lineare, vedi Figura. (67)



Relazione log-lineare tra LDL-C e rischio relativo per eventi CV. I dati che emergono dai trials suggeriscono che per ogni variazione di 30 mg/dl del LDL-C il rischio relativo per eventi CV varia di circa il 30%. Il rischio relativo è settato a 1 per un LDL-C di 40 mg/dl. (67 pagina 231)

Questa ipotesi è stata da molti contestata. La figura sotto illustra l'ipotesi log-lineare di due pazienti con diabete. Sebbene la riduzione del rischio relativo è costante con la diminuzione dell'LDL-C in una associazione log-lineare, la riduzione del rischio assoluto diminuisce al diminuire dell'LDL-C. (74)



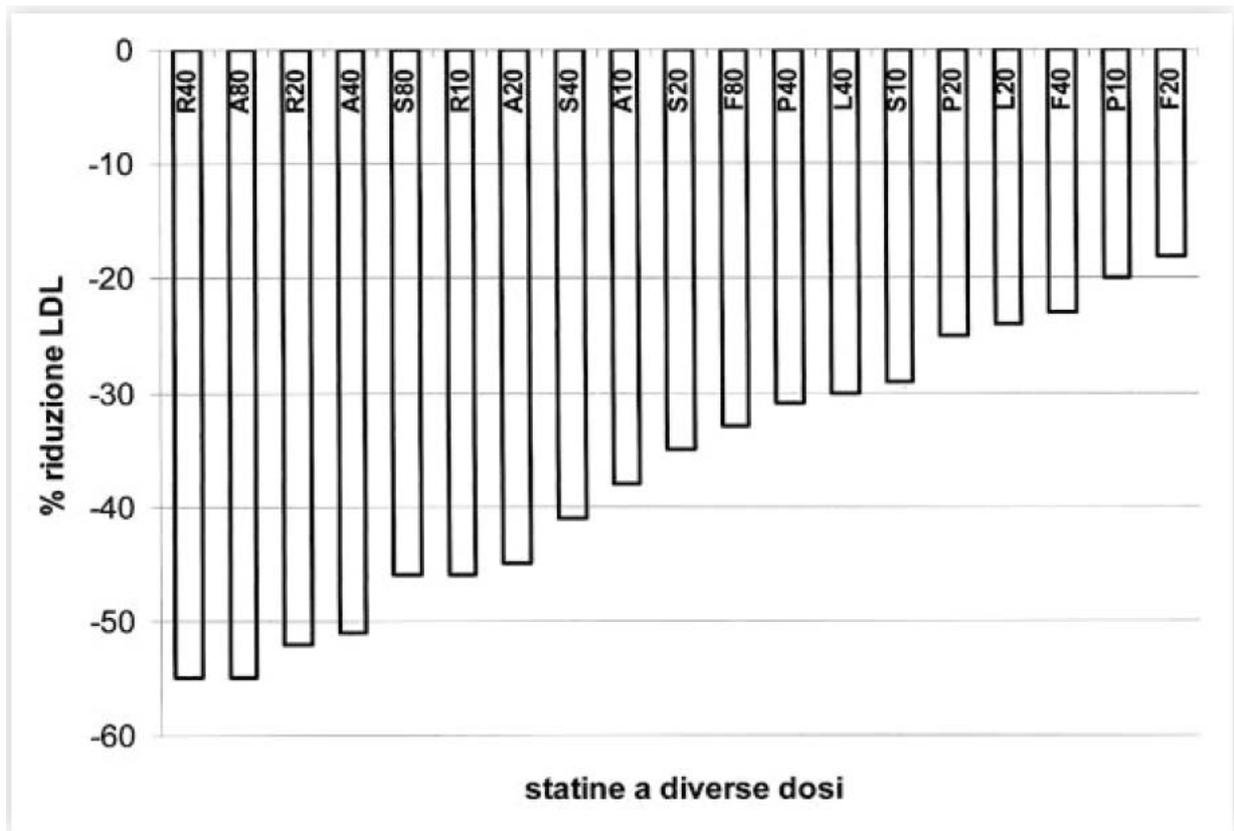
Come si può notare nella figura la riduzione di 30 mg/dl di LDL-C comporta una riduzione del rischio relativo di circa il 30% ma la riduzione del rischio assoluto è maggiore per una riduzione da 220 a 190 che da 100 a 70. La figura sopra identifica la riduzione del rischio CV di una donna di 65 anni con diabete tipo 2, Pressione Sistolica di 145 mm/Hg, HDL-C di 21, trigliceridi di 300 mg/dl ed HBA1c del 7%. La figura sotto illustra la riduzione del rischio CV di una donna di 60 anni con diabete tipo 2, pressione sistolica di 125 mm/Hg, HDL-C di 55 mg/dl, trigliceridi di 100 mg/dl ed HBA1c del 7%.

### Prevenzione secondaria

Le principali linee guida, NICE 2014 (45), Europee ESC 2016 (82) e Americane ACC 2012 (83) raccomandano l'uso di statine con qualche differenza. Le NICE consigliano di partire con atorvastatina 80 mg/die per diminuire il non-HDL-Colesterolo a più del 40%. Le linee guida ESC consigliano di abbassare l'LDL-C sotto i 70 mg/dl e le ACC di ridurre l'LDL-C del 50% del baseline. Quali pazienti sono ad altissimo rischio?

- Malattia CV documentata che include: IMA, sindrome coronarica acuta, rivascolarizzazione coronarica e altre procedure di rivascolarizzazione arteriosa
- stroke e TIA
- aneurisma aortico e malattia arteriosa periferica

diabete mellito con interessamento d'organo come proteinuria o con un rischio maggiore  
 come fumo o ipercolesterolemia o marcata ipertensione  
 Insufficienza renale cronca (GFR < di 30 mL/min/1.73 m2)  
 Uno score > di 10%



**Figura 6.** Schema di valutazione comparativa del tasso di riduzione percentuale del colesterolo LDL.  
 A, atorvastatina; F, fluvastatina; L, lovastatina; P, pravastatina; R, rosuvastatina; S, simvastatina.  
 Adattato da NHS Foundation Trust<sup>49</sup>.

La Figura illustra la riduzione dell'LDL-C in base al tipo e dose delle singole statine. (84)

Le statine, in prevenzione secondaria, riducono sia la mortalità totale che la morte da cause CV. Nel primo studio storico, il 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), la simvastatina, 20-40 mg die, riduceva la mortalità globale del 30% (IC 95%, 15-42), eventi CV maggiori (morte da coronaropatia, IMA o arresto cardiaco) del 34% (IC 95%, 25-41), mortalità da coronaropatia del 42% (IC 95%, 27-64) e la rivascolarizzazione coronarica del 37% (IC 95%, 26-46). Nello studio più grosso realizzato, l'HPS (Heart Protection Study) con 20.500 pazienti la simvastatina riduceva la mortalità totale del 13% (IC 95%, 6-19 p=0,0003), eventi coronarici maggiori del 27% (IC 95%, 21-33, p<0,0001), stroke del 25% (IC 95%, 15-34, p<0,0001) e le rivascolarizzazioni coronariche del 24% (IC 95%, 17-30, p<0,0001)

## NNT e NNH

### Dieta mediterranea in prevenzione secondaria

#### NNT

- 1 su 18 per evitare un evento CV
- 1 su 30 per evitare una morte
- 1 su 30 per evitare un cancro

NNH nessuno

#### Beneficio in %

- 94% nessun beneficio
- 6% evitano un evento CV
- 3% evitano una morte
- 3% evitano un cancro

NNH nessuno

[www.thennt.com/nnt/mediterranean-diet-for-post-heart-attack-care](http://www.thennt.com/nnt/mediterranean-diet-for-post-heart-attack-care)

### Dieta mediterranea in prevenzione primaria

#### NNT

- 1 su 61 evitano uno stroke, un evento CV o morte

NNH nessuno

#### Beneficio in Percentuale

- 98.3% nessun beneficio
- 1.7% evitano uno stroke, evento CV o morte

NNH nessuno

[www.thennt.com/nnt/mediterranean-diet-for-heart-disease-prevention-without-known-heart-disease](http://www.thennt.com/nnt/mediterranean-diet-for-heart-disease-prevention-without-known-heart-disease)

**Statine per 5 anni in prevenzione secondaria**

**NNT**

- 1 su 83 evitano una morte
- 1 su 39 un IMA non fatale
- 1 su 125 evitano uno stroke

**NNH**

- 1 su 50 sviluppano un diabete
- 1 su 10 sviluppano un danno muscolare

**Beneficio in Percentuale**

- 96% nessun beneficio
- 1.2% evitano una morte
- 2.6% evitano un evento CV
- 0.8% evitano uno stroke

**NNH**

- 2% sviluppano un diabete
- 10% sviluppano un danno muscolare

[www.thennt.com/nnt/statins-for-heart-disease-prevention-with-known-heart-disease](http://www.thennt.com/nnt/statins-for-heart-disease-prevention-with-known-heart-disease)

**Statine per 5 anni in prevenzione primaria**

**NNT**

- Nessuna morte prevenuta
- 1 su 60 evitano un evento CV
- 1 su 268 evitano uno stroke

## NNH

- 1 su 50 sviluppano un diabete
- 1 su 10 sviluppano un danno muscolare

## Beneficio in Percentuale

- 98% nessun beneficio
- 0% morti salvate
- 1.6% evitano un evento CV
- 0.4% evitano uno stroke

## NNH

- 2% sviluppano un diabete
- 10% sviluppano un danno muscolare

[www.thennt.com/nnt/statins-for-heart-disease-prevention-without-prior-heart-disease](http://www.thennt.com/nnt/statins-for-heart-disease-prevention-without-prior-heart-disease)

## Appropriatezza dell'uso delle statine

Il Rapporto Nazionale sull'uso dei farmaci in Italia 2015 dell'AIFA (87) fotografa la situazione in modo dettagliato. La stima dell'aderenza ha evidenziato come, complessivamente, questa si attesti tra il 30 e il 45%. L'aderenza è risultata più elevata tra i soggetti con ipercolesterolemia e rischio CV molto alto (45,9%), riducendosi progressivamente con il diminuire del rischio fino ad arrivare al 30,2% per i soggetti con rischio medio.

Si è osservato come alla fluvastatina ed alla rosuvastatina si associ la più alta percentuale di aderenza. Tuttavia, occorre tenere presente che questi due farmaci sono impiegati solo in una quota ristretta di pazienti. Per i trattamenti maggiormente prescritti, ossia simvastatina ed atorvastatina, la quota di di aderenza oscilla tra il 25% e il 45% con % più elevate all'aumentare del rischio CV.

**Tabella 4.2.7.** Prevalenza d'uso (%) di farmaci ipolipemizzanti in pazienti con Ipercolesterolemia poligenica suddivisi per rischio cardiovascolare (secondo Nota 13 AIFA)

	Medio (score 2-3%)	Moderato (score 4-5%)	Alto (score >5%-<10% o patologie a rischio*)	Molto alto (score >10% o patologie ad alto rischio**)
<b>Prevalenza d'uso (%)</b>				
<b>ANALISI PER CLASSE TERAPEUTICA</b>				
Simvastatina (C10AA01)	12,0	11,4	13,2	15,0
Lovastatina (C10AA02)	1,1	0,9	1,4	1,5
Pravastatina (C10AA03)	1,1	1,1	1,9	1,8
Fluvastatina (C10AA04)	0,4	0,3	0,4	0,4
Atorvastatina (C10 AA05)	10,9	12,3	15,4	25,7
Rosuvastatina (C10AA07)	3,7	3,6	5,3	8,8
Simvastatina/ezetimibe (C10BA02)	1,1	0,9	1,8	4,1
Omega 3 (C10AX06)	1,4	1,5	4,6	6,8
Fibrati (C10AB)	1,6	1,7	4,0	4,0
Combinazioni (Statine Omega3/Fibrati)***	1,2	1,4	3,8	7,1

\* dislipidemie familiari, ipertensione severa, diabete, insufficienza renale cronica (FG 30-59 ml/min/1.72m<sup>2</sup>);

\*\* malattia coronarica, stroke ischemico, arteropatie periferiche, by-pass aorto-coronarico, diabete con uno o più fattori di rischio CV, Insufficienza renale cronica grave (FG 15-29 ml/min/1.73m<sup>2</sup>);

\*\*\* uso di statine e Omega3/Fibrati

Come è la situazione, invece, dei MMG Italiani?

La situazione è illustrata dal Network Milleinrete (88) al 31 dicembre 2014: 100 medici in sei province venete con 140.419 assistibili. I pazienti candidabili alla rilevazione del rischio con l'algoritmo SCORE sono 8 su 10; 23.754 non candidabili (17%) 116.655 candidabili (83%). Tra i candidabili solo nel 6,50% è stato calcolato.

Solo il 24.2 % dei pazienti SCORE candidabili a Statine riceve Statine, e solo il 26.1% dei pazienti SCORE a rischio ALTO o MOLTO ALTO le riceve.

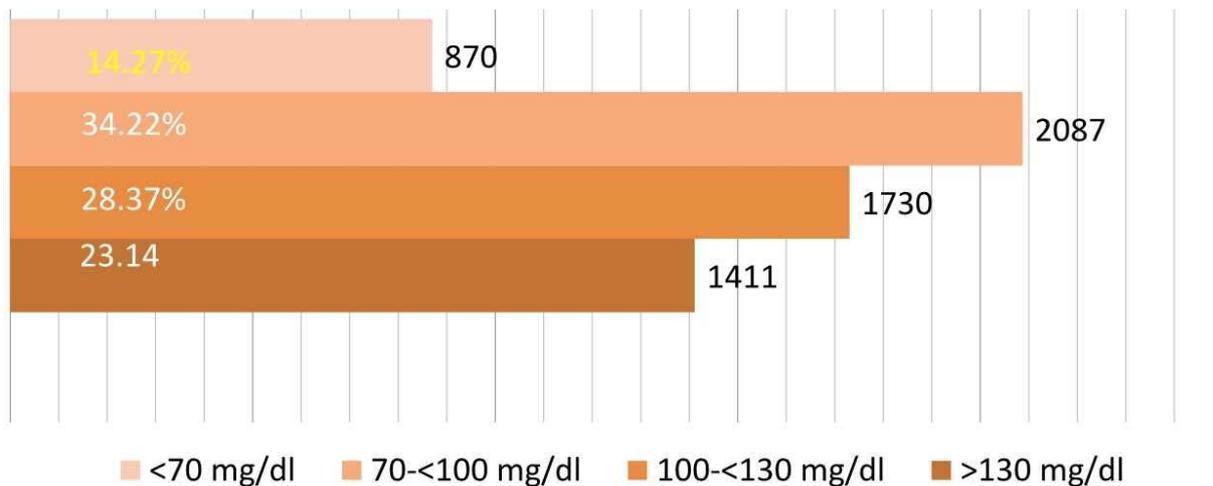
RISCHIO SCORE NEI PAZIENTI CON DATO RILEVATO	N	n. In terapia	% in terapia
BASSO ( $\leq 1\%$ )	1576	122	7.74%
MEDIO ( $>1\% \leq 3\%$ )	2327	541	23.25%
MODERATO ( $>3\% \leq 5\%$ )	1216	308	25.33%
ALTO ( $>5\% <10\%$ )	546	144	26.37%
MOLTO ALTO ( $\geq 10\%$ )	44	10	22.73%
tot	5709	1125	19.71%

Quanti pazienti SCORE hanno l'LDL-C sotto le soglie della Nota 13?

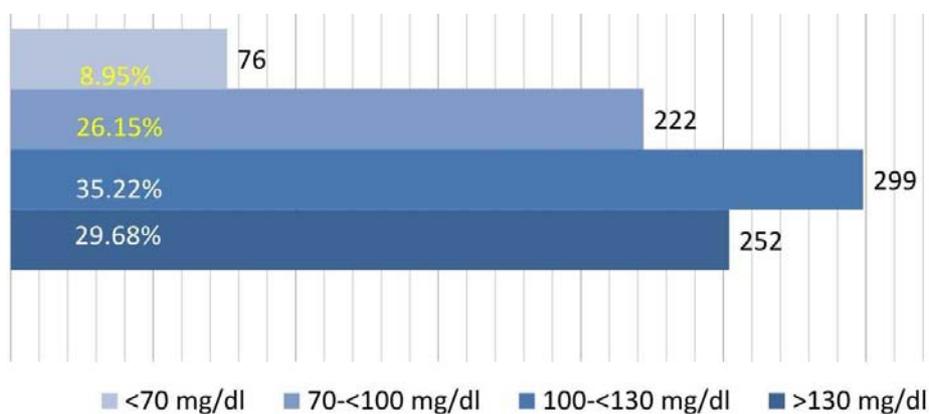
Solo il 23.6% dei pazienti dislipidemici SCORE candidati a statine dalla nota 13 ha valori di LDL-C sotto le soglie.

RISCHIO SCORE	N	LDL-CL mg/dl Media nello strato (ds)	Target LDL-CL (Nota 13)	n. "a target"	% "a target"
BASSO ( $\leq 1\%$ )	1376	144.6 (28.0)	-		-
MEDIO ( $>1\% \leq 3\%$ )	2137	143.0 (31.1)	130 mg/dl	691	32.34%
MODERATO ( $>3\% \leq 5\%$ )	1121	143.5 (31.2)	115 mg/dl	182	16.24%
ALTO ( $>5\% <10\%$ )	507	149.4 (31.4)	100 mg/dl	28	5.52%
MOLTO ALTO ( $\geq 10\%$ )	40	164.2 (30.6)	70 mg/dl	0	0.0%
tot	5181	144.36 (30.4)		901	23.6%*

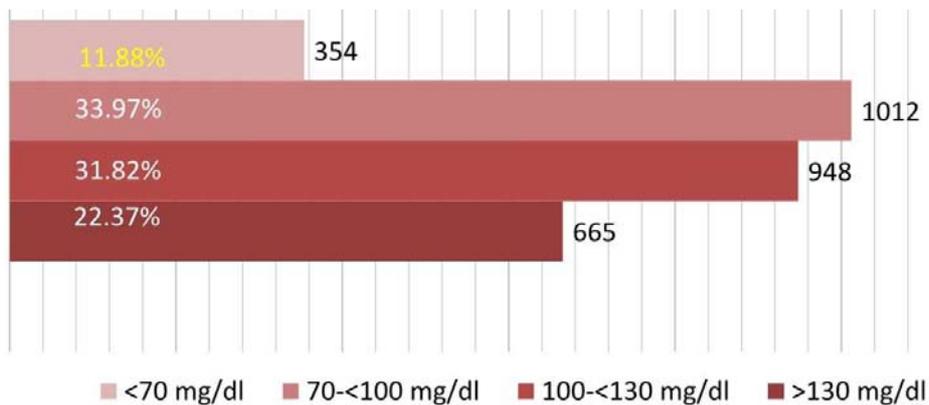
Il 9% della popolazione MilleinRete ha subito Eventi e solo nel 50% di questi è stato dosato l'LDL-C e i pazienti in trattamento con statine sono il 74%. Solo il 14.27% ha valori di LDL-C sotto la soglia di 70 mg/dl.



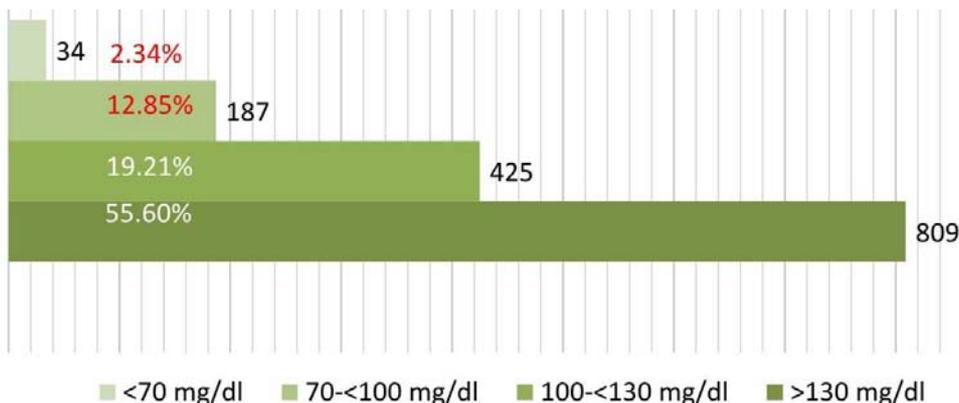
Tra i pazienti diabetici, considerati a rischio alto o molto alto dalla nota 13, l'LDL-C è stato dosato nel 45% dei diabetici senza fattori di rischio CV e senza danni d'organo mentre in quelli con fattori di rischio CV o con complicanze d'organo nel 61%. Le statine sono state prescritte almeno una volta nei diabetici senza fattori di rischio CV e senza danni d'organo nel 55% dei casi e nei diabetici con fattori di rischio CV o con danni d'organo nel 63% dei casi. Solo il 35.1 % dei diabetici senza fattori di rischio CV o danni d'organo ha valori di LDL-C sotto il target di 100 mg/dl.



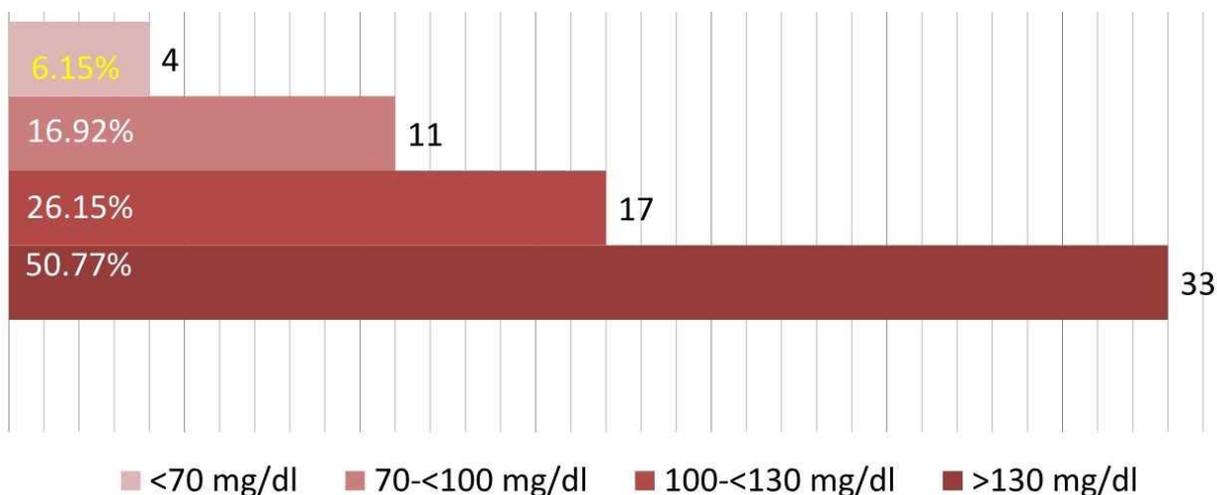
Solo 11.8 % dei diabetici con fattori di rischio CV o complicanze d'organo ha valori di LDL-C sotto 70 mg/dl.



Tra i pazienti con Insufficienza Renale Cronica (IRC), il 58% dei pazienti con IRC moderata e il 42% dei pazienti con IRC grave hanno avuto l'LDL-C dosato. Il 36% dei pazienti con IRC moderata hanno avuto una prescrizione di statine contro il 30% dei pazienti in IRC grave. Solo il 15.1 % dei pazienti con IRC moderata ha valori di LDL-CL sotto la soglia <100 mg/dl



e il 6.1 % dei pazienti con IRC grave ha valori di LDL-CL sotto la “soglia” <70 mg/dl.



### **Solo una minoranza di pazienti raggiunge i “target” raccomandati dalla Nota 13**

- circa un quarto dei pazienti in Primaria
- poco più di un decimo nei pazienti in Secondaria
- poco più di un terzo nei pazienti con Diabete isolato
- poco più di un decimo nei pazienti con Diabete non isolato
- poco più di un decimo nei pazienti con IRC lieve
- poco più di un ventesimo dei pazienti con IRC grave

### **Conclusioni**

Dopo questo excursus trarre delle conclusioni è assai difficile per diverse ragioni; grossi conflitti di interesse, studi quasi tutti, tranne uno, finanziati dalle ditte farmaceutiche, eterogeneità tra studi, non accessibilità ai dati degli studi ecc. Rispondendo alla domanda se l'ipotesi colesterolo come causa dell'aterosclerosi e il teorema del “lower is better” siano giuste mi sono fatto l'idea che mancano prove convincenti. L'LDL-C è un fattore di rischio come lo sono il fumo, l'obesità, la sedentarietà e la familiarità e l'efficacia delle statine non sia dovuta all'abbassamento del LDL-C ma al loro effetto pleiotropico/antinfiammatorio.

Infatti la maggior parte dei pazienti ricoverati per sindrome coronarica acuta (2) avevano una media di Colesterolo-LDL di 104. Un Colesterolo-LDL < di 70 fu visto nel 17% dei pazienti e circa la metà dei pazienti aveva un Colesterolo-LDL < di 100. Farmaci che abbassano il colesterolo, come i CETP, non hanno dimostrato di abbassare il rischio di eventi CV maggiori. Il recente studio ACCELERATE, con oltre 12.000 pazienti con fattori di rischio molto alti, (43) ha valutato l'impatto del Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibitor (CETP) Evacetrapib sugli outcome cardiovascolari. Nonostante l'Evacetrapib abbia aumentato l'HDL del 130% e ridotto l'LDL del 37% (media 55 mg/dl) non ha mostrato una riduzione degli outcome compositi cardiovascolari. Già in passato questi nuovi farmaci sono stati sperimentati senza successo, studio ILLUMINATE con Torcetrapib, dal-OUTCOMES con il Dalcetrapib e REVEAL con anacetrapib.

Nella meta-analisi CTT si afferma che in prevenzione primaria le statine riducono tutte le cause di morte (RR 0,91, IC 95% 0,85–0,97) ma esaminando la figura 3 della meta-analisi si può notare che non viene ridotta. (81,12)

Una meta-analisi (104) di 6 studi in prevenzione primaria e 5 in prevenzione secondaria con follow up da 2 a 6,1 anni ha analizzato gli end point postponement ed ha riscontrato che la morte veniva posticipata da -5 a 19 giorni in prevenzione primaria e da -10 a 27 giorni in prevenzione secondaria. La mediana era di 3,2 giorni la prima e 4,1 giorni la seconda. Analogo il risultato di una seconda meta-analisi. (105) In sostanza il trattamento con statine conferisce un lievissimo risultato in termini di sopravvivenza.

Clementino Stefanetti

#### Bibliografia

- 1.Ravnskov U. Is atherosclerosis caused by high cholesterol? QJM. 2002 Jun;95(6):397-403.  
<http://qjmed.oxfordjournals.org/content/95/6/397.full.pdf>
- 2.Sachdeva A. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines. Am Heart J. 2009 Jan;157(1):111-117.e2.
- 3.Daniel Steinberg. In celebration of the 100th anniversary of the lipid hypothesis of atherosclerosis. Lipid Res. 2013 Nov; 54(11): 2946–2949.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3793599>
- 4.Daniel Steinberg. Thematic review series: The Pathogenesis of Atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy: part I. J Lipid Res. 2004 Sep;45(9):1583-93.  
<http://www.jlr.org/content/45/9/1583.full>
- 5.Steinberg D. Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy: part II: the early evidence linking hypercholesterolemia to coronary disease in humans. J Lipid Res. 2005 Feb;46(2):179-90.  
<http://www.jlr.org/content/46/2/179.full>
- 6.Steinberg D. Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis: an interpretive history of the cholesterol controversy, part III: mechanistically defining the role of hyperlipidemia.  
J Lipid Res. 2005 Oct;46(10):2037-51. <http://www.jlr.org/content/46/10/2037.full>

7. Steinberg D. The pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy, part IV: the 1984 coronary primary prevention trial ends it--almost. *J Lipid Res.* 2006 Jan;47(1):1-14. <http://www.jlr.org/content/47/1/1.full>
8. Steinberg D. Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy, part V: the discovery of the statins and the end of the controversy. *J Lipid Res.* 2006 Jul;47(7):1339-51. <http://www.jlr.org/content/47/7/1339.long>
9. Renato Fellin, Sebastiano Calandra. Dalla colesterina/colesterolo alla lipidologia Clinica due secoli di storia (1815-2015). *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi* 2015; 6 (4): 3-15. [www.sisa.it/upload/GIA\\_2015\\_n4\\_1.pdf](http://www.sisa.it/upload/GIA_2015_n4_1.pdf)
10. Ray KK. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med.* 2010 Jun 28;170(12):1024-31. <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=416105>
11. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012 Aug 11; 380(9841): 581-5 [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3437972](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3437972)
12. Sniderman A. Is lower and lower better and better? A re-evaluation of the evidence from the Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration meta-analysis for low-density lipoprotein lowering. *J Clin Lipidol.* 2012 Jul-Aug;6(4):303-9. <https://goo.gl/dNWdem>
13. Lundh A. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12;12:MR000033.
14. Lexchin J. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ.* 2003 May 31;326(7400):1167-70. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC156458](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC156458)

15. Taylor F. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jan 31;(1):CD004816. <http://goo.gl/BMS1TA>
16. Prasad V. Statins, primary prevention, and overall mortality. Ann Intern Med. 2014 Jun 17;160(12):867-9. <http://annals.org/article.aspx?articleid=1881128>
17. Bassler D. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. JAMA. 2010; 303: 1180– 1187.
18. Bassler D. Reflections on meta-analyses involving trials stopped early for benefit: is there a problem and if so, what is it? Stat Methods Med Res. 2013 Apr;22(2):159-68.
19. Korn EL. Bias and trials stopped early for benefit. JAMA. 2010; 304: 157– 158.
20. Ellenberg SS. Bias and trials stopped early for benefit. JAMA. 2010; 304: 158– 159.
21. Goodman S. Bias and trials stopped early for benefit. JAMA. 2010; 304: 157– 159.
22. Korn EL. Stopping or reporting early for positive results in randomized clinical trials: the National Cancer Institute Cooperative Group experience from 1990 to 2005. J Clin Oncol. 2009; 27: 1712– 1721.
23. Trotta F. Stopping a trial early in oncology: for patients or for industry? Ann Oncol. 2008; 19: 1347– 1353.
24. Mueller PS. Ethical issues in stopping randomized trials early because of apparent benefit. Ann Intern Med. 2007; 146: 878– 881.
25. Pocock SJ. When (not) to stop a clinical trial for benefit. JAMA. 2005; 294: 2228– 2230.
26. Psaty BM. Stopping medical research to save money: a broken pact with researchers and patients. JAMA. 2003; 289: 2128– 2131.
27. Pocock S. Trials stopped early: too good to be true? Lancet. 1999; 353: 943– 944.

28. Ridker et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207  
[www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0807646](http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0807646)
29. López A. Rosuvastatin and the JUPITER trial: critical appraisal of a lifeless planet in the galaxy of primary prevention. *DRUG AND THERAPEUTICS BULLETIN OF NAVARRE. SPAIN. VOL 18, No 5 NOVEMBER-DECEMBER 2010.*  
<https://goo.gl/F4MHin>
30. De Lorgeril M. Cholesterol lowering, cardiovascular diseases, and the rosuvastatin-JUPITER controversy: a critical reappraisal. *Arch Intern Med.* 2010 Jun 28;170(12):1032-6.  
<http://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/416101>
31. FDA. STATISTICAL REVIEW FOR JUPITER BACKGROUND PACKAGE.  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2010/021366s016StatR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/021366s016StatR.pdf)
32. Montori V. Validity of composite end points in clinical trials *BMJ*; 330: 594-596.  
<https://goo.gl/od1r5R>
33. Cordoba G. Definition, reporting, and interpretation of composite outcomes in clinical trials: systematic review. *BMJ.* 2010 Aug 18;341:c3920. [www.bmj.com/content/341/bmj.c3920](http://www.bmj.com/content/341/bmj.c3920)
34. Montori V. Validity of composite end points in clinical trials *BMJ*, Mar 2005; 330: 594-596.  
<https://goo.gl/od1r5R>
35. Bassler D et al; STOPIT-2 Study Group. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA.* 2010;303 (12):1180-1187.
36. Mueller PS et al. Ethical Issues in Stopping Randomized Trials Early Because of Apparent Benefit. *Ann Intern Med.* 2007;146:878-881.

37. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2248-2261.
38. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al; GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9645):1231-1239.
39. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder ME, et al; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1395-1407.
40. Catherine Buettner. Statin Use and Musculoskeletal Pain Among Adults with and without Arthritis. *Am J Med*. 2012 Feb; 125(2): 176–182.  
[www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3266514/pdf/nihms320231.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3266514/pdf/nihms320231.pdf)
41. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2016 Nov 15;316(19):1997–2007.  
<http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2584058>
42. Chou R. et al. Statin Use for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: A Systematic Review for the US Preventive Services Task Force: Evidence Synthesis No. 139. Agency for Healthcare Research and Quality; 2016. <https://goo.gl/6dS4MI>
43. Nicholls SJ, Lincoff A, Barter P, et al. Late-Breaking Clinical Trials II. The ACCELERATE trial: impact of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor evacetrapib on cardiovascular outcome. Presented at the 65th Annual Scientific Session and Expo of the American College of Cardiology. April 2-4, 2016.  
[www.clinicaltrialresults.org/Slides/ACC%202016/Nicholls\\_ACCELERATE.pdf](http://www.clinicaltrialresults.org/Slides/ACC%202016/Nicholls_ACCELERATE.pdf)
44. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal* (2016) 37, 2999–3058  
<http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/early/2016/08/26/eurheartj.ehw272.full.pdf>

45. Lipid modification. Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. NICE 2014  
[www.nice.org.uk/guidance/cg181/evidence/lipid-modification-update-full-guideline-243786637](http://www.nice.org.uk/guidance/cg181/evidence/lipid-modification-update-full-guideline-243786637)
46. A Survey of the FDA's AERS Database Regarding Muscle and Tendon Adverse Events Linked to the Statin Drug Class. Plos One August 2012, Volume 7, Issue 8
47. Rory Collins. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. Published Online September 8, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31357-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31357-5)
48. Terry A. Jacobson, MD, FNLA, Chair. NLA Task Force on Statin Safety - 2014 update. Executive Summary. Journal of Clinical Lipidology (2014) 8, S1-S4
49. Julia Hippisley-Cox, Carol Coupland. Individualising the risks of statins in men and women in England and Wales: population-based cohort study. Heart 2010;96:939e947  
[http://www.qresearch.org/Public\\_Documents/JHC%20Heart%202010.pdf](http://www.qresearch.org/Public_Documents/JHC%20Heart%202010.pdf)
50. Saremi A. Progression of vascular calcification is increased with statin use in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). Diabetes Care. 2012 Nov;35(11):2390-2. doi: 10.2337/dc12-0464. Epub 2012 Aug 8. <http://care.diabetesjournals.org/content/35/11/2390.full-text.pdf>
51. Henein MY. The natural history of coronary calcification: a meta-analysis from St Francis and EBEAT trials. Int J Cardiol. 2013 Oct 9;168(4):3944-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.06.057.
52. Do Statins Promote Coronary Calcification? Study Says Yes, and It Might Be a Good Thing. [www.medscape.com/viewarticle/842499](http://www.medscape.com/viewarticle/842499)
53. Henein M. High dose and long-term statin therapy accelerate coronary artery calcification. Int J Cardiol. 2015 Apr 1;184:581-6.
54. Smeeth L. Effect of statins on a wide range of health outcomes: a cohort study validated by comparison with randomized trials. Br J Clin Pharmacol. 2009 Jan;67(1):99-109.  
[www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2668090/pdf/bcp0067-0099.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2668090/pdf/bcp0067-0099.pdf)

55. Ana Filipa Macedo. Unintended effects of statins from observational studies in the general population: systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2014; 12: 51. Published online 2014 Mar 22. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3998050/pdf/1741-7015-12-51.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3998050/pdf/1741-7015-12-51.pdf)
56. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* 2010;375:735–742.  
<http://journalsconsultapp.elsevier-eprints.com/uploads/articles/lancet5.pdf>
57. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a metaanalysis. *JAMA.* 2011;305:2556–2564.
58. Iwere RB. Myopathy in older people receiving statin therapy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2015 Sep;80(3):363–71  
[www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4574822/pdf/bcp0080-0363.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4574822/pdf/bcp0080-0363.pdf)
59. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2013;158: 526–534.
60. Mampuya WM, Frid D, Rocco M, et al. Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland Clinic experience. *Am Heart J.* 2013;166:597–603.
61. Parker BA. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation.* 2013 Jan 1;127(1):96–103. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4450764/pdf/nihms429694.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4450764/pdf/nihms429694.pdf)
62. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Jul 5;68(1):92-125.  
[www.onlinejacc.org/content/68/1/92](http://www.onlinejacc.org/content/68/1/92)
63. Battaggia A. Clinical efficacy and safety of Ezetimibe on major cardiovascular endpoints: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2015 Apr

27;10(4):e0124587. 2015.

[www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4411142/pdf/ponc.0124587.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4411142/pdf/ponc.0124587.pdf)

64. The IMPROVE-IT trial (ezetimibe added to simvastatin for acute coronary syndrome). A critical appraisal.

[www.navarra.es/NR/rdonlyres/3F638B5F-25B1-4435-8DF4-1FE75328B9A5/338713/Bit\\_v23n5\\_e.pdf](http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/3F638B5F-25B1-4435-8DF4-1FE75328B9A5/338713/Bit_v23n5_e.pdf)

65. Vytorin Label FDA.

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/021687s033s040lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021687s033s040lbl.pdf)

66. Ross S. Effect of Bile Acid Sequestrants on the Risk of Cardiovascular Events: A Mendelian Randomization Analysis. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015 Aug;8(4):618-27.

<http://circgenetics.ahajournals.org/content/8/4/618.long>

67. Scott M. Grundy. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-239

68. Tikhonoff V. Low-density lipoprotein cholesterol and mortality in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Dec;53(12):2159-64.

<https://lirias.kuleuven.be/bitstream/123456789/23923/1/05-32-P.pdf>

69. Psaty BM. The association between lipid levels and the risks of incident myocardial infarction, stroke, and total mortality: The Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc*. 2004 Oct;52(10):1639-47.

<http://gnygcc.org/wp-content/uploads/2012/04/The-Cardiovascular-Health-Study.pdf>

70. Halfdan Petursson, MD. Is the use of cholesterol in mortality risk algorithms in clinical guidelines valid? Ten years prospective data from the Norwegian HUNT 2 study. *J Eval Clin Pract*. 2012 Feb; 18(1): 159–168. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3303886](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3303886)

71. Uffe Ravnskov. Lack of an association or an inverse association between low-density lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: a systematic review. *BMJ Open* 2016. <http://bmjopen.bmj.com/content/6/6/e010401.full.pdf>

72. Victor BM. Gender differences in achieving optimal lipid goals in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2014 May 15;113(10):1611-5.
73. Karalis DG. Use of Lipid-Lowering Medications and the Likelihood of Achieving Optimal LDL-Cholesterol Goals in Coronary Artery Disease Patients. *Cholesterol*. 2012;2012:861924. [www.hindawi.com/journals/cholesterol/2012/861924](http://www.hindawi.com/journals/cholesterol/2012/861924)
74. Rodney A. Narrative Review: Lack of Evidence for Recommended Low-Density Lipoprotein Treatment Targets: A Solvable Problem. *Ann Intern Med*. 2006;145:520-530
75. Liyanage T. Effects of the Mediterranean Diet on Cardiovascular Outcomes—A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Aug 10;11(8):e0159252. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4980102](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4980102)
76. Marialaura Bonaccio. Mediterranean diet associated with lower risk of death in cardiovascular disease patients. European Society of Cardiology (ESC) Congress 2016 [www.escardio.org](http://www.escardio.org)
77. Marialaura Bonaccio. Adherence to the traditional Mediterranean diet and mortality in subjects with diabetes. Prospective results from the MOLI-SANI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Mar;23(4):400-7. <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2047487315569409>
78. Nocon M. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008 Jun;15(3):239-46. <http://cpr.sagepub.com/content/15/3/239.full.pdf>
79. Samitz G. Domains of physical activity and all-cause mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol*. 2011 Oct;40(5):1382-400. <http://ije.oxfordjournals.org/content/40/5/1382.full.pdf>
80. Autenrieth CS. Association between domains of physical activity and all-cause, cardiovascular and cancer mortality. *Eur J Epidemiol*. 2011 Feb;26(2):91-9.

81. Abramson JD. Should people at low risk of cardiovascular disease take a statin? *BMJ*. 2013 Oct 22;347:f6123. <https://goo.gl/f7RLZr>
82. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* (2016) 37, 2315–2381.
83. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *JACC* Vol. 60, No. 24, 2012 Fihn et al. e45 December 18, 2012:e44–e164
84. Colesterolo e rischio cardiovascolare: percorso diagnostico-terapeutico in Italia. *Giornale Italiano di cardiologia*. Vol. 17, suppl. 1 al n. 6. Giugno 2016
85. Michael G. Silverman. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(12):1289-1297
86. Yu-Hung Chang. Reassessing the Benefits of Statins in the Prevention of Cardiovascular Disease in Diabetic Patients – A Systematic Review and Meta-Analysis. *Rev Diabet Stud*. 2013 Summer-Fall;10(2-3):157-70. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4063097](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4063097)
87. AIFA. L'uso dei Farmaci in Italia. Rapporto Nazionale, anno 2015. [www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/luso-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed-2015](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/luso-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed-2015)
88. Il trattamento dell' ipercolesterolemia – i dati della medicina generale nel Network MilleinRete. [www.epicentro.iss.it/farmaci/pdf/14-7-2016/Battaggia.pdf](http://www.epicentro.iss.it/farmaci/pdf/14-7-2016/Battaggia.pdf)
89. Juan Pedro-Botet. Statins for primary cardiovascular prevention in the elderly. *J Geriatr Cardiol*. 2015 Jul; 12(4): 431–438. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4554788](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4554788)
90. Rozenn N. Therapy With Hydroxymethylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors (Statins) and Associated Risk of Incident Cardiovascular Events in Older Adults Evidence From the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*. 2002;162(12):1395-1400

91. Lemaitre RN. Therapy with hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors (statins) and associated risk of incident cardiovascular events in older adults: evidence from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2002;162:1395–1400
92. Suzanne M. Lloyd. Long-Term Effects of Statin Treatment in Elderly People: Extended Follow-Up of the PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *PLOS ONE.* 1 September 2013, Volume 8, Issue 9, e7264.  
<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0072642>
93. Uffe Ravnskov. Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: a systematic review. *BMJOpen* 2016; 6 :e010401. <http://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/6/6/e010401.full.pdf>
94. Halfdan Petursson. Is the use of cholesterol in mortality risk algorithms in clinical guidelines valid? Ten years prospective data from the Norwegian HUNT 2 study. *J Eval Clin Pract.* 2012 Feb; 18(1): 159–168. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3303886](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3303886)
95. Line Kirkeby Petersen. Lipid-lowering treatment to the end? A review of observational studies and RCTs on cholesterol and mortality in 80+-year olds. *Age Ageing.* 2010 Nov; 39(6): 674–680. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2956535](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2956535)
96. Ahmed H Abdelhafiz. The U-shaped Relationship of Traditional Cardiovascular Risk Factors and Adverse Outcomes in Later Life. *Aging Dis.* 2012 Dec; 3(6): 454–464.  
[www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3522512](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3522512)
97. Martin MJ, Hutley SB, Browner WS et al. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361,662 men. *Lancet* 1986;2: 933 - 936.
98. Verschuren WM. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of **the seven countries study**. *JAMA* 1995;274:131-136.
99. Richard A. Kronmal. Total Serum Cholesterol Levels and Mortality Risk as a Function of Age A Report Based on the Framingham Data. *Arch Intern Med.* 1993;153:1065-1073.

100. Anderson KM. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. JAMA. 1987 Apr 24;257(16):2176-80.
101. Schatz IJ. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. Lancet. 2001 Aug 4;358(9279):351-5.
102. Prevention of coronary heart disease. <http://tinyurl.com/jtdnu5x>
103. Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2013 Dec;34(45):3478-90. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/early/2013/08/15/eurheartj.eht273.full.pdf>
104. Kristensen ML. The effect of statins on average survival in randomised trials, an analysis of end point postponement. BMJ Open. 2015 Sep 24;5(9):e007118. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4593138](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4593138)
105. Morten Rix Hansen. Modelling of Endpoint Postponement for All-Cause Mortality in Statin Trials. pharmacoeconomics and drug safety 2015; 24: 1–587