

# PREVENZIONE DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI CON INTERVENTI IPOLIPIDEMIZZANTI

E. MANZATO

Clinica Medica I, Università di Padova, Padova

La cardiopatia ischemica, la cerebrovasculopatia e la vasculopatia periferica sono manifestazioni cliniche dell'aterosclerosi e costituiscono le più frequenti cause di morbosità e mortalità nei paesi occidentali. Negli ultimi anni è emerso con chiarezza che una migliore comprensione dei meccanismi molecolari e cellulari di queste malattie consentirà un loro approccio più razionale e quindi una prevenzione e terapia mirate. L'aterosclerosi è una malattia degenerativo-infiammatoria cronica che colpisce le arterie elastiche e muscolari di grosso e medio calibro (1). Numerosi fattori genetici e ambientali si associano con una maggiore probabilità di sviluppare lesioni aterosclerotiche; questi fattori vengono chiamati "fattori di rischio" di patologie vascolari.

Dal momento che l'aterosclerosi è provocata da un insieme di diversi fattori non è possibile indicare un unico tipo di intervento per poterla prevenire. Inoltre, in soggetti diversi possono risultare importanti fattori diversi. Tra i fattori di rischio vascolare sono da includere (fra gli altri) l'età, il sesso maschile, l'ipercolesterolemia, il fumo di sigaretta, la storia familiare e personale di eventi vascolari, l'ipertensione, il diabete mellito; in presenza di più di un fattore di rischio si osserva un effetto additivo (o sinergistico) di aumento della probabilità di eventi vascolari.

## La dislipidemia: fattore di rischio vascolare

Le principali alterazioni lipidiche chiamate in causa nel favorire la patologia vascolare sono l'aumento del colesterolo e dei trigliceridi e la riduzione del colesterolo delle HDL. L'aumento del colesterolo è in genere l'espressione di un aumento delle LDL, le lipoproteine che trasportano circa due terzi del colesterolo totale presente nel plasma; mentre l'aumento dei trigliceridi è dovuto ad un aumento delle VLDL (2).

L'ipercolesterolemia è uno dei maggiori fattori di rischio di aterosclerosi, perché esiste un rapporto lineare tra livelli di colesterolo LDL e rischio di coronaropatia. Esiste un rapporto di causa-effetto tra concentrazione delle LDL e lesioni vascolari, come è provato da dati di tipo sperimentale, clinico ed epidemiologico.

Tra gli studi sperimentali che dimostrano un legame tra colesterolo e aterogenesi vi sono gli studi sugli animali ipercolesterolemici, sia per effetto di diete iperlipidiche sia perché geneticamente ipercolesterolemici. Vi sono inoltre gli studi anatomopatologici sull'uomo, con i quali all'esame autoptico si dimostra che la gravità delle lesioni aterosclerotiche vascolari si correla alla entità della ipercolesterolemia. Le numerose osservazioni cliniche su pazienti con ipercolesterolemia familiare inoltre rilevano come siano particolarmente precoci e gravi le lesioni vascolari prodotte appunto da questa malattia.

Nelle popolazioni con più elevati livelli di colesterolemia vi è anche una maggiore incidenza di coronaropatia. Ciò è stato osservato confrontando popolazioni di differenti nazioni; osservando gruppi di emigranti che modificavano abitudini alimentari (quindi anche colesterolemia) quando raggiungevano le loro nuove destinazioni; rilevando come agli aumenti della colesterolemia si associ un aumento della coronaropatia (per esempio come sta succedendo attualmente in alcuni paesi dell'Est europeo) e viceversa (per esempio durante i periodi bellici di ristrettezze alimentari).

Il rapporto tra colesterolemia e coronaropatia può essere evidenziato anche esaminando soggetti sani e coronaropatici (studi cosiddetti casi-controlli, o retrospettivi) oppure valutando i rapporti tra colesterolemia e la comparsa di nuovi eventi coronarici in un determinato periodo di tempo (studi longitudinali o prospettici o osservazionali). A questo ultimo tipo di studi appartengono fra gli altri lo studio di Framingham, il Multiple Risk Factors Intervention

Trial (MRFIT) ed il Prospective Cardiovascular Munster study (PROCAM). Le osservazioni dello studio di Framingham hanno ampiamente confermato che con l'aumento della colesterolemia (in particolare delle LDL) si verifica un aumento della incidenza della coronaropatia. Questa associazione, inoltre, risente fortemente della presenza di altri fattori di rischio (3).

Il MRFIT è uno studio particolarmente importante per la sua alta numerosità avendo esaminato 356.222 uomini di età iniziale compresa tra 35 e 57 anni. Il MRFIT ha documentato che vi è una relazione graduale e continua tra la colesterolemia (fin da valori inferiori a 181 mg/dl) e coronaropatia fatale. Questa relazione dipende largamente dalla eventuale presenza di altri fattori di rischio, quali il fumo, l'ipertensione, il diabete (4).

In numerosi studi (sia caso-controllo che longitudinali) è dimostrata una relazione tra trigliceridemia e vasculopatie aterosclerotiche. Spesso però, questa relazione non è significativa in una analisi multivariata (tenendo conto anche dei livelli di LDL e di HDL) (5). In presenza di elevati livelli di trigliceridi le LDL si riducono di quantità, perdono colesterolo e si arricchiscono di trigliceridi; inoltre queste LDL sono più dense e più piccole delle normali LDL. Infatti, è stato dimostrato che il diametro delle LDL è inversamente correlato ai livelli di trigliceridi plasmatici (6).

È stato riscontrato che i pazienti coronaropatici hanno più alti trigliceridi e LDL di peso molecolare minore rispetto ai sani e che negli infartuati sono spesso presenti LDL di dimensioni ridotte e di maggiore densità, che si associano a più elevati livelli di trigliceridi e a una riduzione delle HDL. Sul piano fisiopatologico le LDL piccole e dense (o arricchite in trigliceridi come avviene nelle ipertrigliceridemie), sono maggiormente suscettibili di modificazioni ossidative, modificazioni quindi che potrebbero aumentare la capacità aterogena delle LDL (7).

Negli studi di tipo epidemiologico nei quali si siano misurate le HDL (in genere attraverso il dosaggio del loro colesterolo) si sono ottenuti dati molto concordanti circa una minore incidenza di eventi vascolari aterosclerotici in presenza di elevati livelli di HDL (3). Esaminando i rapporti tra colesterolemia e coronaropatia tutti gli studi hanno osservato che gli altri fattori di rischio vascolare sono in grado di aumentare il danno vascolare che l'ipercolesterolemia provoca. Uno dei fattori più importanti nell'aggravare la prognosi è l'eventuale presenza di una vasculopatia. Infatti, nei soggetti con segni clinici o strumentali di patologia vasale l'evento clinico recidiva con maggior frequenza. Inoltre, anche in questi soggetti un

aumento del colesterolo condiziona fortemente la probabilità del nuovo evento vascolare (8).

## Prevenzione delle malattie cardiovascolari

A seconda del parametro di valutazione (end-point) che è stato utilizzato si possono distinguere alcuni grandi gruppi di studi di prevenzione delle malattie cardiovascolari con interventi ipolipidizzanti: studi della funzionalità endoteliale (capacità di vasodilatazione endotelio-dipendente) e della perfusione miocardica; studi di valutazione della parete arteriosa con ultrasuoni (spessore intimo-mediale); studi sugli aspetti angiografici e sulla perfusione miocardica; studi sugli eventi clinici.

### *Studi sullo spessore intimo-mediale*

L'aterosclerosi si sviluppa principalmente come una risposta ad una lesione delle cellule endoteliali. Molteplici, e non ancora del tutto chiariti, sono i fattori che possono provocare il danno endoteliale. Uno di questi fattori sono le LDL, che diventano particolarmente dannose quando sono presenti in eccesso e quando sono ossidate o comunque modificate (9). L'endotelio risponde alla lesione favorendo l'adesione e la migrazione di monociti/macrofagi e di linfociti. I macrofagi e le cellule muscolari lisce nella zona sottoendoteliale accumulano lipidi e si trasformano in cellule schiumose formando la stria lipidica. Questa lesione, con l'accumulo di materiale fibrotico, può evolvere in una placca fibrosa. In particolari zone dell'albero arterioso lo sviluppo di queste lesioni facilita l'adesione piastrinica e la conseguente formazione di trombi. Da questi ultimi si liberano diverse molecole (citochine) che sono dei potenti regolatori della ulteriore adesione, migrazione e crescita di diversi tipi di cellule. Attraverso questi passaggi si formano le lesioni aterosclerotiche complicate nelle quali vi è un profondo sovvertimento strutturale dell'intima (e della media) dell'arteria (10).

Questa serie di processi, di tipo in parte infiammatorio ed in parte fibroproliferativo, è almeno in parte reversibile se vengono eliminati i fattori di danno endoteliale o se si modificano (in senso antiaterogeno) i fattori che favoriscono lo sviluppo della lesione.

L'utilizzo delle tecniche ecografiche ha permesso di esaminare in dettaglio la struttura della parete arteriosa in diverse sedi, le più comuni sono le carotidi e le femorali. Oltre a descrivere con notevole precisione le caratteristiche delle eventuali lesioni parietali, con i sistemi eco-

tomografici ad alta risoluzione si può misurare lo spessore intimo-mediale dell'arteria. È stato così dimostrato che lo spessore della componente intimo-mediale della arteria carotide comune è maggiore nei soggetti con ipercolesterolemia rispetto ai soggetti normali (11).

Lo spessore intimo-mediale ha un suo specifico significato clinico se si tiene anche conto del fatto che un suo aumento costituisce un marker di coronaropatia. È stato dimostrato che un aumento dello spessore intimo-mediale è anche un indice predittore di rischio di eventi sia cerebro- che cardio-vascolari (12).

Le valutazioni non invasive con ultrasuoni hanno dimostrato che la riduzione della colesterolemia si è accompagnata ad un miglioramento del parametro esaminato (spessore intimo-mediale). In questo caso in particolare non si è trattato di un aspetto francamente patologico della parete arteriosa. Infatti è stato valutato lo spessore dello strato intimo-mediale della parete dell'arteria (carotide o femorale) in pazienti per lo più asintomatici. Anche in questi pazienti la riduzione del colesterolo ha comportato una riduzione (o una mancata progressione) dell'incremento dello spessore intimo-mediale, che si può considerare come una fase molto iniziale della storia naturale della lesione parietale aterosclerotica (13, 14).

#### *Studi della funzionalità endoteliale*

L'endotelio possiede numerose attività funzionali, essendo fra l'altro in grado di regolare il trasporto e la permeabilità di diverse sostanze, di modulare l'adesione e migrazione transendoteliale di alcuni tipi di cellule, di produrre sostanze ossidanti e di regolare la funzionalità vascolare attraverso la produzione di sostanze vasodilatatrici o vasocostrittrici (15).

Tra le sostanze vasoattive prodotte dall'endotelio sono state individuate il "fattore rilassante derivato dall'endotelio" (o "Endothelium Derived Relaxing Factor", EDRF, oggi identificato come ossido di azoto, una delle più importanti sostanze vasoattive con funzione vasodilatatrice), la prostaciclina, il fattore iperpolarizzante, i prodotti della cicloossigenasi (trombossano A<sub>2</sub>, prostaglandina H<sub>2</sub> e radicali superossido), l'angiotensina II e l'endotelina.

L'ossido di azoto viene prodotto nella cellula endoteliale a partire dalla L-arginina e la sua sintesi è stimolata da sostanze chimiche (acetilcolina, bradichinina, alcuni aminoacidi, alcuni fattori della coagulazione e alcuni composti prodotti dalle piastrine) o agenti fisici (come l'effetto pulsante del flusso ematico o lo sfregamento di questo sull'intima arteriosa) (15).

Un certo numero di lavori ha studiato la vasodilatazione endotelio-dipendente (mediata dall'ossido di azoto) in presenza di lesioni aterosclerotiche o in

assenza di tali lesioni ma in presenza di fattori di rischio di aterosclerosi. È stato così dimostrato che nelle coronarie con irregolarità della parete angiograficamente rilevabili non vi è più la fisiologica dilatazione indotta da un aumento del flusso ematico o dalla iniezione intracoronarica di acetilcolina (che anzi provoca una vasocostrizione). Numerosi studi hanno documentato che in presenza di ipercolesterolemia l'endotelio, anche se morfologicamente integro, ha una capacità di vasodilatazione endotelio-dipendente compromessa in modo proporzionale all'incremento della colesterolemia. Questa relazione, tra colesterolemia e capacità di vasodilatazione, è stata osservata già entro concentrazioni di colesterolo totale comprese tra circa 90 e 240 mg/dL (16-23). La ridotta capacità di vasodilatazione nei pazienti ipercolesterolemici è reversibile se si riduce la colesterolemia (24-26). La capacità di vasodilatazione endotelio-dipendente risulta proporzionale ai livelli di colesterolo che si ottengono dopo il trattamento. Il trattamento con 20 mg al giorno di simvastatina in 10 pazienti con colesterolo totale compreso tra 230 e 387 mg/dL ha portato nel giro di 1 mese ad un significativo incremento delle capacità di vasodilatazione endotelio-mediata, incremento che persisteva accentuato dopo 3 mesi ad indicare che, oltre al miglioramento in termini strutturali della parete arteriosa, la riduzione del colesterolo comporta anche un rapido miglioramento delle proprietà funzionali della parete (e specificamente dell'endotelio) (24).

Uno studio ha dimostrato che in soggetti normali (sani) con colesterolemia totale media di 200 mg/dL la riduzione del colesterolo fino a 153 mg/dL si accompagnava ad un significativo miglioramento della capacità di vasodilatazione delle arterie del braccio già dopo 4 settimane di trattamento. Questi risultati indicano che la migliore funzionalità endoteliale si esprime per concentrazioni di colesterolo inferiori ai 200 mg/dL (25).

Il passo successivo in questo genere di ricerche non poteva essere che lo studio dei pazienti coronaropatici (27-31). In particolare era lecito chiedersi se nei pazienti coronaropatici l'ischemia cardiaca potesse in qualche modo essere influenzata dai livelli di colesterolo. In realtà la risposta a questo tipo di quesito era già stata ottenuta dimostrando con diverse tecniche, sia angiografiche che radioisotopiche, che la perfusione coronarica poteva essere migliorata con la riduzione della colesterolemia. Il fatto nuovo è che alcuni lavori, abbastanza simili dal punto di vista concettuale, hanno dimostrato che la migliorata perfusione cardiaca può essere rilevata anche ricorrendo al semplice tracciato elettrocardiografico.

In uno di questi lavori 22 pazienti affetti da angina stabile e con colesterolo LDL tra 160 e 220 mg/dl sono stati divisi in 2 gruppi che sono stati trattati con simvastatina (20 mg/di) o con placebo per 12 settimane. È stato possibile documentare che nel corso di un test da sforzo la depressione del segmento ST nel momento del massimo sforzo risultava significativamente migliorata già dopo 4 settimane e permaneva migliorata alla dodicesima settimana di terapia. Si evidenziava inoltre che esisteva una relazione inversa tra slivellamento del tratto ST e riduzione della colesterolemia (29).

In un altro studio sono stati arruolati 40 pazienti che sono stati anche qui divisi in 2 gruppi e trattati o con lovastatina o con placebo. Questi pazienti erano affetti da coronaropatia documentata ed avevano colesterolo totale compreso tra 191 e 327 mg/dL. Nel corso di un monitoraggio elettrocardiografico ambulatoriale della durata di 48 ore gli episodi di ischemia si sono significativamente ridotti nel gruppo trattato con il farmaco dopo 4-6 mesi di terapia. In 13 dei 20 (65%) pazienti trattati con lovastatina gli episodi di depressione del tratto ST risultarono totalmente scomparsi nel corso della terapia (30).

Con l'impiego della tomografia ad emissione di positroni, è stato possibile documentare che la perfusione in toto del miocardio risulta migliorata dopo riduzione del peso corporeo e della colesterolemia (28).

I risultati di questi lavori hanno portato a studiare l'impiego della terapia ipocolesterolemizzante con statine anche nelle sindromi coronariche acute e nella terapia dell'infarto miocardico in fase acuta (31).

### *Studi angiografici*

Gli studi angiografici hanno permesso di valutare la modificazione delle lesioni vasali durante trattamento ipolipidemizzante. Una facilitazione a questo tipo di studi è derivata dalla gestione con tecniche computerizzate delle immagini angiografiche, che ha permesso valutazioni obiettive delle lesioni e delle loro modificazioni.

Il primo studio di tipo angiografico venne pubblicato nel 1984 (32). In un successivo studio condotto dal National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) pazienti con ipercolesterolemia e coronaropatia furono trattati per 5 anni con dieta più placebo o dieta più colestiramina. Le angiografie eseguite prima e dopo il trattamento hanno permesso di stabilire che i pazienti trattati con colestiramina hanno una minore progressione delle lesioni (33).

Nel Lifestyle Heart Trial i pazienti coronaropatici furono sottoposti a drastiche modificazioni dietetiche o al trattamento abituale. Dopo solo 1 anno venne osser-

vata una minore progressione ed addirittura una regressione delle lesioni nel gruppo trattato. In questo studio nessun farmaco venne usato per ridurre la colesterolemia (34). Lo studio "Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias" (POSCH) comprendeva 838 pazienti ex infartuati, sia uomini che donne, in circa la metà dei quali venne fatto un by-pass ileale parziale al fine di ridurre la colesterolemia. Dopo circa 10 anni in media di follow-up il gruppo sottoposto ad intervento chirurgico ha presentato una minore incidenza di recidive di eventi coronarici e le coronarografie hanno documentato il migliore andamento del gruppo trattato con by-pass (35). Nel Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS) pazienti con livelli di apoproteina B superiori a 125 mg/dL (indicativi quindi di un aumento delle LDL) vennero trattati con terapia convenzionale (dieta più piccole dosi di colestipol), dieta più lovastatina e colestipol oppure dieta più acido nicotinic e colestipol. Il trattamento farmacologico produsse dopo soli 2 anni e mezzo una riduzione della frequenza della regressione e un aumento della frequenza della regressione delle lesioni documentate angiograficamente (36). Nel San Francisco Arteriosclerosis Center of Research (SCOR) Intervention Trial vennero studiati pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote e coronaropatia. Il gruppo trattato con colestipol più acido nicotinic più lovastatina dimostrò non solo una minore progressione ma anche una maggiore regressione delle lesioni coronariche. In questo lavoro gli Autori hanno dimostrato che quanto minori sono i livelli di LDL durante lo studio tanto migliore è l'evoluzione delle lesioni e viceversa (37).

Nel Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study (CLAS)-II (estensione a 4 anni dei risultati del CLAS-I) dopo 4 anni di terapia con colestipol più acido nicotinic si è confermata la regressione delle lesioni coronariche già osservata dopo 2 anni di intervento (38). In alcuni studi angiografici l'intervento ipolipidemizzante è stato attuato mediante l'uso di un fibrato (bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil), ottenendo risultati sostanzialmente sovrapponibili a quelli degli altri studi (39-40). Diversi altri lavori di questo tipo sono comparsi in letteratura negli ultimi tempi, tutti confermando sostanzialmente i risultati fin qui descritti negli studi precedenti (41-43).

Gli studi angiografici hanno dimostrato che in circa 2 anni una riduzione del colesterolo tra il 20 e il 30% si accompagna ad una minore progressione e ad una maggiore regressione delle lesioni angiografiche nei pazienti trattati rispetto ai soggetti di controlli. Resta da comprendere come un intervento di durata relativamente breve influenzi l'evoluzione dell'aterosclero-

si, che, come detto, ha di per sé una evoluzione che dura decenni.

Diversi studi hanno dimostrato che vi è una relazione tra quantità di lipidi presenti in una placca e la sua tendenza ad ulcerarsi. Inoltre la rottura di una placca si verificherebbe alla giunzione tra cappuccio fibroso ed endotelio normale o nei punti dove la placca (maggiormente ricca di lipidi) ha un rivestimento sottile e povero di materiale fibroso. Questa placca, facilmente suscettibile di complicazioni, viene considerata "instabile" o "vulnerabile" (10).

Una placca che accumuli lipidi, e pertanto in fase di accrescimento, è quindi più facilmente soggetta a complicazioni (rottura e trombosi), mentre la riduzione del suo contenuto lipidico porterebbe ad una stabilizzazione con un rinforzo del cappuccio fibroso. In questi meccanismi entrano in gioco anche alcune componenti cellulari, quali le cellule muscolari lisce, i linfociti T, i macrofagi, che sono coinvolti nella regolazione della produzione di collagene ed elastina (materiali strutturali che contribuiscono alla resistenza del cappuccio fibroso e quindi alla maggiore o minore "vulnerabilità" della placca).

Il mevalonato ed altri composti intermedi nella biosintesi del colesterolo (in particolare gli isoprenoidi) hanno un ruolo importante nel modulare la crescita delle cellule. Non sorprende quindi che le statine (inibitori della sintesi del colesterolo) abbiano degli effetti di inibizione anche sulla proliferazione e la migrazione delle cellule. Le statine sono in grado di ridurre la mitogenesi indotta dal PDGF nell'ambito delle placche e così riducono la proliferazione cellulare delle stesse (44).

L'inibizione della sintesi del colesterolo nei macrofagi che si ottiene con le statine porta ad una riduzione dell'attivazione macrofagica e quindi ad una riduzione della vulnerabilità delle placche. Le statine inoltre, inibendo l'HMG-CoA reduttasi provocano anche una inibizione della esterificazione del colesterolo libero introdotto nei macrofagi con le LDL ossidate. In questo modo le statine ridurrebbero l'infiltrazione parietale di macrofagi, che sono tra le cellule più importanti nell'evoluzione delle lesioni aterosclerotiche (44).

In questo contesto si può ritenere che la terapia ipocolesterolemizzante comporti una precoce riduzione della "attività" delle lesioni parietali. È cioè verosimile che un rallentamento del processo di lesione endoteliale, e della conseguente attivazione cellulare, porti ad una minore facilità di rottura della lesione o di trombosi sulla lesione, eventi entrambi che sono responsabili nella grande maggioranza dei casi della occlusione del vaso e della conseguente ischemia.

### *Studi sugli eventi clinici*

Parlando di aterosclerosi si è soliti distinguere una prevenzione primaria ed una secondaria. La prevenzione primaria comprende le misure intraprese nel soggetto asintomatico prima che si manifesti qualcuna delle complicazioni cliniche dell'aterosclerosi (angina, infarto miocardico, vasculopatia cerebrale e periferica), mentre quella secondaria riguarda i soggetti che hanno presentato qualche complicanza clinica di tipo vascolare. Come ricordato prima, l'incidenza di eventi clinici cardiovascolari nei soggetti sani è molto più bassa rispetto a quella dei vasculopatici; questo significa che in prevenzione primaria si cerca di prevenire un evento che si verifica abbastanza di rado se confrontato con la frequenza di eventi con la quale ha a che fare la prevenzione secondaria. Dopo i controversi ottenuti nel corso dello studio dell'OMS con il clofibrato (47) lo studio "Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention" è stato il primo studio clinico di prevenzione primaria a dimostrare che un trattamento farmacologico (colestiramina) può abbassare il colesterolo e ridurre il rischio di coronaropatia in uomini di mezza età (45, 46). Sempre in prevenzione primaria sono da ricordare i risultati positivi ottenuti con l'impiego del gemfibrozil nel corso dello studio del cuore di Helsinki (48).

La novità sostanziale portata dalle statine nell'ambito della terapia farmacologica delle dislipidemie sta senz'altro nella loro efficacia: prima delle statine era infatti possibile ottenere una riduzione della colesterolemia che, nelle terapie più consistenti (per esempio con la colestiramina associata ad un fibrato), poteva arrivare fino al 20-30%, mentre oggi con l'uso di una singola statina si può arrivare fino al 40-50% (49). Da quando sono disponibili le statine la loro maggiore efficacia ipocolesterolemizzante ha spinto a valutare se essa fosse associata anche a migliori risultati sul piano della prevenzione degli eventi clinici (tab. I).

Nello studio WOSCOPS 6595 uomini di età compresa tra 45 e 64 anni e con colesterolo medio di 272 mg/dL sono stati trattati con placebo o con 40 mg di pravastatina al giorno per un periodo medio di 4,9 anni (50). Mentre la pravastatina riduceva la colesterolemia di circa il 20% e il colesterolo delle LDL del 25% si osservava una riduzione del rischio relativo di eventi coronarici maggiori del 31% ( $p < 0,001$ ), con risultati simili per quanto riguardava gli infarti fatali e quelli non fatali e la mortalità totale cardiovascolare. La mortalità da cause non cardiovascolari non risultava diversa tra i 2 gruppi di pazienti e la mortalità totale risultava ridotta del 22% ( $p = 0,051$ ).

**TAB. I. Principali caratteristiche degli studi di prevenzione primaria degli eventi clinici coronarici condotti con statine**

	WOSCOPS	AFCAPS
Durata (anni)	5	5
Numero di soggetti (farmaco/placebo)	3302/3293	3304/3301
Età media (anni)	55	58
Colesterolo medio (mg/dl)	272	221
Riduzione media del colesterolo (%)	20	18
Soggetti con eventi nel gruppo a placebo (%)	9,3	6,1
Soggetti con evento nel gruppo a farmaco (%)	6,8	3,9
Riduzione assoluta del rischio	2,5	2,2
NNT	40	46

NNT: number needed to treat, numero di soggetti che è stato necessario trattare per prevenire un evento cardiovascolare maggiore.

Nell'altro studio di prevenzione primaria condotto con statine, AFCAPS/TexCAPS, è stata usata la lovastatina al dosaggio di 20-40 mg il giorno o il placebo su un totale di 5608 uomini e 997 donne che avevano un colesterolo totale medio di 221 mg/dL (51). Dopo un periodo medio di follow-up di 5,2 anni si osservava una riduzione del colesterolo LDL del 25% alla quale si accompagnava una significativa riduzione del rischio relativo di eventi coronarici maggiori del 37%, di infarto del 40% e degli interventi di rivascolarizzazione coronarica del 33%. Anche in questo studio veniva confermata la totale sicurezza dell'intervento ipocolesterolemizzante non solo in termini di effetti collaterali del farmaco ma anche per quanto riguardava la mortalità per cause non cardiovascolari. Tra gli studi di prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari il "Coronary Drug Project" ha stimato l'effetto di quattro farmaci con azione sui livelli lipidici nell'ischemia cardiaca in uomini che avevano avuto un infarto miocardico (49). Due di questi farmaci, estrogeno e dextrotiroxina, vennero sospesi prima del termine dello studio a causa dell'eccessiva mortalità. Tuttavia, gli studi sul clofibrato e la niacina vennero completati e tali farmaci hanno portato alla riduzione

dei livelli di colesterolo serico totale rispettivamente del 6 e del 10%. Sebbene il trattamento con il clofibrato e con la niacina non avesse ridotto significativamente la mortalità per cardiopatia vascolare, il parametro combinato di morte per malattie cardiovascolari e infarto miocardico non fatale venne ridotto del 9% con il clofibrato e del 15% con la niacina.

Nello studio "Stockholm Ischemic Heart Disease Secondary Prevention", i sopravvissuti ad infarto miocardico vennero sottoposti in modo randomizzato ad un trattamento con clofibrato combinato ad acido nicotinic oppure a placebo, per 5 anni (50). Il trattamento con clofibrato ed acido nicotinic, comparato con quello clofibrato e placebo, portò ad una riduzione dei livelli di colesterolo sierici del 13% e ad una riduzione della mortalità per cardiopatia ischemica del 36%.

Nello studio 4S vennero arruolati 4444 pazienti, uomini e donne di età compresa tra 35 e 70 anni, affetti da angina pectoris o che avevano nella loro storia personale un infarto miocardico acuto (54) (tab. II). Vennero inclusi nello studio tutti i pazienti con colesterolo compreso tra 212 e 309 mg/dL e trigliceridi inferiori a 221 mg/dL. Metà dei pazienti furono ini-

**TAB. II. Principali caratteristiche degli studi di prevenzione secondaria degli eventi clinici coronarici condotti con statine**

	4S	CARE	LIPID
Durata (anni)	5,4	5	6,1
Numero di soggetti (farmaco/placebo)	2221/2223	2081/2078	4512/4502
Età media (anni)	58	59	62
Colesterolo medio (mg/dL)	261	209	218
Riduzione media del colesterolo (%)	25	32 (LDL)	18
Soggetti con eventi nel gruppo a placebo (%)	22,6	13,2	24,4
Soggetti con eventi nel gruppo a farmaco (%)	15,9	10,2	18,5
Riduzione assoluta del rischio	6,7	3	5,9
NNT	15	33	17

NNT: number needed to treat, numero di soggetti che è stato necessario trattare per prevenire un evento cardiovascolare maggiore.

zionalmente trattati con simvastatina (20 mg alla sera) e l'altra metà con placebo; il dosaggio della simvastatina venne successivamente aggiustato in modo da mantenere il colesterolo totale del siero tra 116 e 201 mg/dL. Il periodo di osservazione dei pazienti sopravvissuti risultò compreso tra 4,9 e 6,3 anni (mediana 5,4 anni). Per raggiungere i livelli di colesterolo prestabiliti la dose di simvastatina venne aumentata a 40 mg al dì nel 37% dei pazienti trattati con il farmaco. Durante lo studio nel gruppo trattato con il farmaco il colesterolo totale venne ridotto del 25%, il colesterolo LDL del 35% e i trigliceridi del 10% con un aumento del colesterolo HDL dell'8%.

Il numero totale di morti durante lo studio fu di 256 tra i pazienti a placebo e di 182 tra quelli trattati con simvastatina. Pertanto il rischio relativo di morte nei pazienti a simvastatina rispetto a quelli a placebo risultò pari allo 0,70. Questo lavoro appare importante perché ha dimostrato che l'intervento ipocolesterolemizzante in pazienti coronaropatici riduce la mortalità totale.

Il numero di morti per eventi coronarici nel gruppo trattato con placebo fu di 189 e nel gruppo trattato con simvastatina di 111, le morti cardiovascolari furono rispettivamente 207 e 136. Le morti per causa non cardiovascolare furono 49 nel gruppo a placebo e 46 nel gruppo a simvastatina. Il trattamento con simvastatina ridusse il numero di eventi vascolari non fatali (26%) e la necessità di interventi di angioplastica e di by-pass coronarici (32%).

Lo studio CARE ha analizzato gli effetti della terapia ipocolesterolemizzante con pravastatina nella prevenzione degli eventi vascolari in pazienti con pregresso infarto miocardico e con livelli di colesterolemia al di sotto di 240 mg/dL (55).

Questo studio intendeva valutare se era utile ridurre il colesterolo nei pazienti con coronaropatia e con concentrazioni di colesterolo normali o solo modestamente aumentate, cioè con meno di 240 mg/dL di colesterolo totale, come spesso si osserva nei pazienti coronaropatici. In questo studio 4159 uomini e donne (86% dei soggetti era costituito da uomini) con un precedente infarto miocardico furono trattati con 40 mg al dì di pravastatina o con un placebo. I pazienti arruolati avevano un'età compresa tra 21 e 75 anni con una media di 59 anni e vennero seguiti per un periodo medio di 5 anni.

Per essere inclusi in questo studio occorre avere una colesterolemia totale inferiore a 240 mg/dL con colesterolo LDL compreso tra 115 e 174 mg/dL e trigliceridemia inferiore a 350 mg/dL. All'inizio dello studio i valori lipidici medi risultarono di 209 mg/dL

per il colesterolo totale, 139 mg/dL il colesterolo LDL, 39 mg/dL il colesterolo HDL e 156 mg/dL i trigliceridi. La terapia con pravastatina provocò nel gruppo trattato con il farmaco una riduzione del 20% del colesterolo totale e del 28% del colesterolo LDL. A queste modificazioni dei lipidi si accompagnò una riduzione del 24% degli eventi clinici coronarici (morti coronariche e infarti non fatali). Il gruppo trattato con il farmaco richiede un minore numero di interventi di by-pass aorto-coronarici (26%) e di angioplastica (22%). Anche in questo studio sia le donne che gli anziani, esaminati come gruppi a parte, ottennero significativi benefici dalla terapia. In questo studio il beneficio clinico della terapia ipocolesterolemizzante appare limitato ai pazienti con valori basali di colesterolo LDL superiori a 125 mg/dL; inoltre i pazienti che nel corso del trattamento non raggiunsero un colesterolo LDL inferiore a 125 mg/dL non ottennero benefici in termini di riduzione degli eventi clinici.

Nello studio LIPID sono stati inclusi 9014 pazienti con un pregresso infarto miocardico o con un recente ricovero ospedaliero per angina instabile; questi pazienti avevano una colesterolemia compresa tra 155 e 271 mg/dL (56). Questi pazienti vennero trattati con placebo o con pravastatina (40 mg al dì) per un periodo medio di 6,1 anni. I risultati di questo studio mostrano fra l'altro significative riduzioni della mortalità totale (22%), della mortalità coronarica (24%) e degli eventi cardiovascolari (29%).

La possibilità di disporre di numerosi studi di intervento sul colesterolo ha permesso già da tempo di rivalutare in maniera combinata i dati disponibili secondo le tecniche ormai usuali della "meta-analisi". Da queste analisi emerge che la riduzione degli eventi coronarici è proporzionale sia alla entità della riduzione della colesterolemia che alla durata per la quale si mantiene un più basso livello di colesterolo.

Per quanto riguarda le statine vi sono ampie dimostrazioni (negli studi clinici controllati) che sono farmaci in grado di ridurre gli eventi clinici causati dalla malattia aterosclerotica. Si discute oggi se questi risultati siano dovuti esclusivamente alla riduzione della colesterolemia o se siano almeno in parte da ricondurre ad altri effetti delle statine, che sono stati dimostrati in lavori di ricerca condotti *in vitro* e *in vivo*. Queste azioni non lipidiche delle statine (in parte ricordate prima) si possono distinguere in effetti che coinvolgono: la funzione endoteliale, le risposte infiammatorie, la stabilità della placca e la tendenza alla trombosi (57).

Mentre si vanno sempre più chiarendo i momenti infiammatori della storia naturale dell'aterosclerosi

stanno quindi emergendo anche effetti anti-infiammatori delle statine, che possono fra l'altro concorrere anche alla stabilità della placca aterosomatica.

In uno studio prospettico randomizzato proseguito per 4 anni è stato valutato l'effetto della terapia con simvastatina in 72 pazienti cardiotrapiantati rispetto al placebo (58). Oltre a ridurre significativamente la colesterolemia, la terapia con simvastatina produsse una riduzione della mortalità totale e una minore incidenza di vasculopatia da trapianto, riducendo il numero degli episodi di rigetto. Risultati analoghi a più breve termine erano già stati riportati per la pravastatina (59). Questi risultati si potrebbero spiegare con un effetto immuno-modulatore della terapia con statina.

Se l'uso di una statina per la prevenzione delle complicanze vascolari debba essere motivato dall'effetto ipocolesterolemizzante o da qualcuno altro degli altri effetti qui descritti resta probabilmente ancora da stabilire. Ma quello che per ora è certo è che gli effetti non lipidici delle statine fin qui descritti sembrano poter concorrere alla prevenzione degli eventi cardiovascolari.

Due recenti studi clinici controllati hanno valutato l'efficacia di un fibrato (il gemfibrozil e il bezafibrato) nella prevenzione secondaria cardiovascolare (60, 61). Nel primo studio si sono ottenuti dei risultati positivi in pazienti che avevano bassi livelli di HDL (media 32 mg/dL) con normali LDL (media 111 mg/dL) e trigliceridi medi (161 mg/dL). Nello studio con bezafibrato si sono ottenuti risultati statisticamente positivi solo nel sottogruppo con trigliceridemia superiore a 200 mg/dL.

In pazienti con pregresso infarto l'utilizzo di una dieta di tipo Mediterraneo (rispetto ad una dieta standard ipolipidica occidentale) ha portato nel Lyon Diet Heart study ad una riduzione significativa di nuovi eventi coronarici (62).

Nello studio GISSI prevenzione la supplementazione dietetica con acidi grassi della serie omega 3 ha portato in pazienti infartuati ad una riduzione della mortalità cardiovascolare; nessun risultato è stato invece ottenuto nello stesso studio con la vitamina E (63).

## Conclusioni

Dalle considerazioni fatte si può concludere che la prevenzione primaria vascolare deve basarsi su interventi che raggiungano un grande numero di soggetti per ottenere di evitare un numero tutto sommato modesto di eventi. Quindi questo tipo di prevenzione deve essere abbastanza semplice nella sua proposta e

nella sua applicazione e non può avere dei costi eccessivi, per cui gli interventi che meglio rispondono a queste caratteristiche sono quelli di tipo comportamentale e dietetico.

Per non voler sottoporre a terapia farmacologica un grande numero di soggetti è chiaro che occorre cercare di selezionare nella popolazione quali siano i soggetti nei quali una terapia farmacologica sia giustificata in termini di un buon rapporto costo/beneficio e rischio/beneficio. La prevenzione delle malattie vascolari resta il motivo fondamentale e lo scopo unico della terapia ipolipidemizzante, ma a tal fine la riduzione dei lipidi costituisce solo un mezzo importante, non certamente unico. Solo la valutazione globale del rischio nel singolo paziente permette oggi di gestire nel modo più appropriato la prevenzione delle malattie vascolari.

Occorre comunque ricordare come nell'ambito della prevenzione cardiovascolare l'intervento ipolipidemizzante con statine abbia dimostrato di ottenere la prevenzione di nuovi eventi cardiovascolari maggiori trattando un numero abbastanza modesto di soggetti, certamente minore del numero di soggetti che è necessario trattare con farmaci anti-ipertensivi nel caso per esempio della ipertensione cosiddetta lieve-moderata (64).

## Bibliografia

1. Ross R: Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* **340**, 115-126, 1999
2. Manzato E, Crepaldi G: Iperlipoproteinemie. In: Scuro LA (Ed.): *Medicina interna, fisiopatologia e clinica*. UTET, Torino, 1997, p. 3847-3874
3. Levy D, Wilson PWF, Anderson KM, Castelli WP: Stratifying the patient at risk from coronary disease: new insights from the Framingham Heart Study. *Am Heart J* **119**, 712-717, 1990
4. Neaton JD, Wentworth D, for the MRFIT Research Group: Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316 099 white men. *Arch Intern Med* **152**, 56-64, 1992
5. Cullen P: Evidence that triglycerides are an independent coronary heart disease risk factor. *Am J Cardiol* **86**, 943-949, 2000
6. Manzato E, Zambon S, Zambon A, Cortella A, Sartore G, Crepaldi G: Levels and physico-chemical properties of lipoprotein subclasses in moderate hypertriglyceridemia. *Clin Chim Acta* **219**, 57-63, 1993
7. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM: Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* **260**, 1917-1922, 1988
8. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A,

- Rifkind BM, Tyroler HA: Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Eng J Med* **322**, 1700-1707, 1990
9. Witztum JL, Steinberg D: Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* **88**, 1785-1792, 1991
  10. Libby P: Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* **91**, 2844-2856, 1995
  11. Poli A, Tremoli E, Colombo A, Sirtori CR, Pignoli P, Paoletti R: Ultrasound measurement of the common carotid artery wall thickness in hypercholesterolemic patients: a new model for the quantitation and follow-up of preclinical atherosclerosis in living human subjects. *Atherosclerosis* **70**, 253-261, 1988
  12. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group: Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* **340**, 14-22, 1999
  13. Furberg CD, Adams HP Jr, Applegate WB for the Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group: Effects of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation* **90**, 1676-1687, 1994
  14. Mercuri M, Bond G, Sirtori CR, Veglia F, Crepaldi G, Feruglio FS, Descovich G, Ricci G, Rubba P, Mancini M, Gallus G, Bianchi G, D'Alò G, Ventura A: Pravastatin reduces carotid intima-media thickness progression in an asymptomatic hypercholesterolemic mediterranean population: the Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study. *Am J Med* **101**, 627-634, 1996
  15. Lüscher TF: The endothelium as a target and mediator of cardiovascular disease. *Europ J Clin Invest* **23**, 671-685, 1993
  16. Cox DA, Vita JA, Treasure CB, Fish RD, Alexander RW, Ganz P, Selwyn AP: Atherosclerosis impairs flow-mediated dilation of coronary arteries in humans. *Circulation* **80**, 458-465, 1989
  17. Creager A, Cooke P, Mendelsohn ME, Gallagher SJ, Coleman SM, Loscalzo J, Dzau VJ: Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* **86**, 228-234, 1990
  18. Vita AJ, Treasure CB, Nabel EG, McLenachan, Fish RD, Yeung AC, Vekshtein VI, Selwyn AP, Ganz P.: Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* **81**, 491-497, 1990
  19. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H, Just H: Modulation of coronary vasomotor tone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* **83**, 391-401, 1991
  20. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE: Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* **340**, 1111-1115, 1992
  21. Chowienczyk PJ, Watts GF, Cockcroft JR, Ritter JM: Impaired endothelium-dependent vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemia. *Lancet* **340**, 1430-1432, 1992
  22. Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Hoeg JM, Panza JA: The role of nitric oxide in endothelium-dependent vasodilation of hypercholesterolemic patients. *Circulation* **88**, 2541-2547, 1993
  23. Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D, Hatcher G, Betteridge DJ, Deanfield JE: Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein (a) level. *J Clin Invest* **93**, 50-55, 1994
  24. Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD: Changes in flow-mediated brachial artery vasoactivity with lowering of desirable cholesterol levels in healthy middle-aged men. *Am J Cardiol* **77**, 37-40, 1996
  25. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR: Simvastatin, an HMG-Coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* **95**, 1126-1131, 1997
  26. Perticone F, Ceravolo R, Maio R, Cloro C, Candigliota M, Scozzafava A, Mongiardo A, Mastroberto P, Chello M, Mattioli PL: Effects of atorvastatin and vitamin C on endothelial function of hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* **152**, 511-517, 2000
  27. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P: The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* **332**, 448-451, 1995
  28. Gould KL et al: Changes in myocardial perfusion abnormalities by positron emission tomography after long-term, intense risk factor modification. *JAMA* **274**, 894-901, 1995
  29. de Divitiis M, Rubba P, Di Somma S, Liguori V, Galderisi M, Montefusco S, Carreras G, Greco V, Carotenuto A, Iannuzzo G, de Divitiis O: Effects of short-term reduction, serum cholesterol with simvastatin in patients with stable angina pectoris and mild to moderate hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* **78**, 763-768, 1996
  30. Andrews T, Raby J, Naimi CL, Allred E, Ganz P, Selwyn AP: Effect of cholesterol reduction on myocardial ischemia in patients with coronary disease. *Circulation* **95**, 324-328, 1997
  31. Dupuis J, Tardif J-C, Cernacek P, Thérroux P: Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (Reduction of Cholesterol in Ischemia and Function of the Endothelium) trial. *Circulation* **99**, 3227-3231, 1999
  32. Nikkila EA, Viikinkoski P, Valle M, Frick MH: Prevention of progression of coronary atherosclerosis by treatment of hyperlipidaemia: a seven year prospective angiographic study. *Br Med J* **289**, 220-223, 1984
  33. Brensike JF, Levy RI, Kelsey SF et al: Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary arteriosclerosis: results of the NHLBI type II coronary intervention study. *Circulation* **69**, 313-324, 1984
  34. Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, Gould L, Merritt TA, Sparler S, Armstrong WT, Ports TA, Kirkeide R,

- Hogeboom C, Brand RJ: Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA* **280**, 2001-2007, 1998
35. Buchwald H, Varco RL, Matts JP et al: Effect of partial ileal by-pass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *N Engl J Med* **323**, 946-955, 1990
36. Brown G, Albers JJ, Fisher LD et al: Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* **323**, 1289-1298, 1990
37. Kane JP, Malloy MJ, Ports TA et al: Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens. *JAMA* **264**, 3007-3012, 1990
38. Cashin-Hemphill L, Mack WJ, Pogoda JM, Sanmarco ME, Azen SP, Blankenhorn DH: Beneficial effects of combined colestipol-niacin on coronary atherosclerosis. A 4-year follow-up. *JAMA* **264**, 3013-3017, 1990
39. Hahmann HW, Bunte T, Hellwig N, et al: Progression and regression of minor coronary arterial narrowings by quantitative angiography after fenofibrate therapy. *Am J Cardiol* **67**, 957-961, 1991
40. Ericsson C-G, Hamsten A, Nilsson J, Grip L, Svane B, de Faire U: Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet* **347**, 849-854, 1996
41. Blankenhorn DH, Azen SP, Krams DM et al: Coronary angiographic changes with Lovastatin therapy. The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). *Ann Int Med* **119**, 969-976, 1993
42. MAAS Investigators: Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study. *Lancet* **344**, 633-638, 1994
43. Herd JA, Ballantyne CM, Farmer JA, Ferguson JJ, Jones PH, West S, Gould KL, Gotto AM for the LCAS Investigators: Effects of fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with mild to moderate cholesterol elevations (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study - LCAS). *Am J Cardiol* **80**, 278-286, 1997
44. Bellosto S, Ferri N, Bernini F, Paoletti R, Corsini A: Non-lipid-related effects of statins. *Ann Med* **32**, 164-183, 2000
45. Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results: (I) Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* **251**, 351-364, 1984
46. Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results: (II) The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* **251**, 365-374, 1984
47. Oliver MF, Heady JA, Morris JN et al: A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate: a report from the Committee of Principal Investigators. *Br Heart J* **40**, 1069-1118, 1974
48. Frick MH, Elo O, Haapa K et al: Helsinki heart study. Primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes of risk factors and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* **317**, 1237-1245, 1987
49. Illingworth DR, Tobert JA: A review of clinical trials comparing HMG-CoA reductase inhibitors. *Clinical therapeutics* **16**, 366-374, 1994
50. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles C, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group: Prevention of coronary disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* **333**, 1301-1307, 1995
51. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Krueyer W, Gotto AM Jr, for the AFCAPS/TexCAPS Research Group: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* **279**, 1615-1622, 1998
52. Canner PL, Berge KG, Wenger NK et al: Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* **8**, 1245-1255, 1986
53. Carlson LA, Rosenhamer G: Reduction of mortality in the Stockholm ischemic heart disease secondary prevention study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand* **203**, 405-418, 1988
54. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) *Lancet* **344**, 1383-1389, 1994
55. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JMO, Wun CC, Davis BR, Braunwald E for the Cholesterol and Recurrent Events trial investigators: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* **355**, 1001-1009, 1996
56. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) study group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* **339**, 1349-1357, 1998
57. Rosenson RS, Tangney CC: Antiatherothrombotic properties of statins. Implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* **279**, 1643-1650, 1998
58. Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, von Scheidt W, Steinbeck G, Seidel D, Reichart B: Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation. A four-year randomized trial. *Circulation* **96**, 1398-1402, 1997
59. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, Chia D, Terasaki PI, Sabad A, Cogert GA, Trosian K, Hamilton MA, Moriguchi JD, Kawata N, Hage A, Drinkwater DC, Stevenson LW: Effect of pravastatin on outcomes after cardiac trans-

- plantation. *N Engl J Med* **333**, 621-627, 1995
60. Bloomfield Rubins H, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schechtman G, Wilt TJ, Wittes J, or the Veterans Affairs High-density lipoprotein cholesterol Intervention Trial study group: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* **341**, 410-418, 1999
61. Israeli Society for Prevention of Heart Attacks: Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* **102**, 21-27, 2000
62. De Lorgeril M, Salen P, Martin J-L, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N: Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. Final report of the Lyon diet heart study. *Circulation* **99**, 779-785, 1999
63. GISSI - Prevenzione Investigators: Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI Prevenzione trial. *Lancet* **354**, 447-455, 1999
64. Medical Research Council Working Party: MCR trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J* **291**, 97-101, 1985

---

*Corrispondenza a: Prof. Enzo Manzato, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Clinica Medica I, Università degli Studi di Padova, Via Giustiniani 2, 35128 Padova*

*Pervenuto in Redazione il 21/3/2001 - Accettato per la pubblicazione il 18/6/2001*