

## L'ipercolesterolemia nell'anziano: quando trattare? Recenti acquisizioni epidemiologiche

Cosima Cloro, Emidio Feraco

Unità Operativa di Cardiologia, UTIC e Riabilitazione Cardiologica  
INRCA, Istituto Nazionale di Ricerca e Cura per l'Anziano (IRCCS) - Cosenza

### Riassunto

L'aumento della popolazione anziana e di quella degli ultraottantenni osservata negli ultimi decenni impone maggiore attenzione soprattutto nel campo della prevenzione cardiovascolare. Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato la correlazione positiva tra alterazioni dell'assetto lipidico e morbilità e mortalità cardiovascolare in soggetti giovani e in soggetti ultrasessantacinquenni sino all'età di 75 anni. Tale relazione diviene sempre meno stretta nelle popolazioni di età sempre più avanzata, sino a negativizzarsi negli ultraottantenni, soprattutto nei soggetti senza evidenza clinica e strumentale di coronaropatia. I numerosi trial di intervento con statine, in prevenzione primaria e secondaria, che hanno incluso sottogruppi di soggetti anziani ad elevato rischio assoluto per eventi cardio-cerebrovascolari, hanno dimostrato che il beneficio, in termini di riduzione di mortalità cardiovascolare e globale, è maggiore quando confrontato con quello ottenuto nelle popolazioni più giovani. Tuttavia, nonostante i risultati positivi registrati con il trattamento farmacologico e le evidenze riportate in letteratura, attualmente rimane bassa la propensione alla prescrizione della terapia ipolipidizzante soprattutto per le decadi di età più avanzate.

### Summary

The efficacy of statins in lowering low-density lipoprotein cholesterol levels and reducing the occurrence of cardiovascular disease is well established. However, many patients who are eligible for statin therapy remain untreated and, among those who receive treatment, a considerable proportion fail to achieve lipid goals recommended by international guidelines. The increase of the elderly population and especially of the octogenarians observed in the last decades, imposes particularly attention in the field of the cardiovascular prevention. Several epidemiological studies showed the positive correlation among the hyperlipidemia and cardiovascular disease events in patients younger than age 75 years. Such association became less hold in the advance age, and in the octogenarians without clinical and instrumental evidence of coronary heart disease it became negative. Several intervention trials with statin therapy, in primary and secondary prevention, including subgroups of elderly subjects with elevated risk for cardiovascular events, showed a reduction of the cardiovascular and global mortality. This reduction was greatest respect to that observed in the younger population. Despite the scientific data are available to guide treatment decision and suggest the use of the statin therapy, in Italy there is the propensity to use less this treatment in the elderly patients.

**Parole chiave:** Anziano, Aterosclerosi coronaria, Ipercolesterolemia, Statine

**Key words:** Elderly, Coronary heart disease, Hypercholesterolemia, Statin therapy

Dall'inizio del secolo XX nelle popolazioni occidentali si è verificato, dal punto di vista demografico, un progressivo processo di invecchiamento. Il fenomeno, accentuato dalla riduzione della natalità, negli ultimi decenni è legato a ragioni socio-economiche e ambientali, nonché al miglioramento delle condizioni di vita, di igiene, di nutrizione e sanitarie che hanno progressivamente portato alla riduzione della mortalità nell'età evolutiva. L'aspettativa di vita in Italia, 77.4 anni per gli uomini e 83.3 anni per le donne ha raggiunto valori che

pongono il nostro Paese ai vertici delle classifiche mondiali per entrambi i sessi. Secondo le proiezioni ISTAT 2005, in Italia la popolazione degli over-65 salirà dal 19.4% attuale al 27% nel 2030 e al 33.6% nel 2050. In particolare la prevalenza degli ottuagenari, fascia di età considerata "emergente", passerà dal 4.9% attuale al 8.8% nel 2030 e al 13.8% nel 2050 (Fig. 1) e la percentuale dei "grandi anziani" (> 80 anni) sul totale degli anziani (> 65 anni) crescerà dal 25.5% del 2005 al 32.8% nel 2030 e al 41.2% nel 2050. La popolazione anziana in Italia è

quindi destinata a crescere ancora più numericamente e a subire un processo di ulteriore invecchiamento nel suo interno<sup>1</sup>; di conseguenza, il carico gestionale che deriva dalla necessità di curare pazienti di età sempre più avanzata pone rilevanti questioni socio-economiche, che coinvolgono soprattutto uno degli aspetti fondanti della sanità pubblica, vale a dire la prevenzione cardiovascolare.

### Profilo lipidico e rischio cardiovascolare nell'anziano

Sulla scorta delle osservazioni epidemiologiche sono state costruite le "carte del rischio", strumenti di grande utilità per definire nel singolo soggetto la prognosi cardiovascolare. Tuttavia esse non prendono in considerazione la popolazione di età > 79 anni e quelle italiane si fermano a 69 anni. D'altro canto la valutazione del tipo di intervento da effettuare e della sua utilità reale nel modificare tale prognosi viene definito dalle "linee guida" o "consensus" che indicano gli obiettivi più appropriati da perseguire per ogni tipo di fattore di rischio o di paziente (anziani, diabetici, ipertesi ecc.). Sono le evidenze cliniche, risultanti da trial controllati, che individuano gli obiettivi terapeutici; ma purtroppo sono pochi e parziali gli studi clinici controllati dedicati alla popolazione anziana in generale (> 65 anni) e in particolar modo a quella ultraottantenne. Il ruolo e la gestione della iperlipidemia, uno dei principali fattori di rischio cardiovascolare, sono al centro dei dibattiti scientifici da molti anni. L'avvento delle statine, farmaci di prima scelta non solo per il suo trattamento, ma in particolare per la prevenzione cardio-cerebrovascolare ha spinto a mettere a fuoco argomenti e problematiche emergenti non del tutto esplorati (livelli target di colesterolo LDL differenziati per gradi diversi di rischio e per particolari popolazioni di pazienti, effetti pleiotropici dei farmaci ipocolesterolemizzanti, utilità di impiego degli stessi negli eventi

acuti, avvio e approfondimento di studi sperimentali sulla possibilità di intervento farmacologico sulle LDL ossidate, attività scavenger, migrazione e proliferazione dei miociti, crescita dei macrofagi, produzione di metallo-proteinasi, trombogenicità e aggregabilità piastrinica, attivazione linfocitaria, sintesi di ossido nitrico ed altro). Nell'ambito delle ricerche sul ruolo del metabolismo lipidico nel determinismo dell'aterogenesi, lo studio delle frazioni lipoproteiche in soggetti affetti da iperlipidemie di diversa natura ha fornito utili informazioni sull'espressione fenotipica e genotipica delle singole apolipoproteine. Di particolare interesse appaiono gli studi di epidemiologia genetica in famiglie e in casi sporadici, e gli studi sulla caratterizzazione e sul metabolismo delle lipoproteine nell'invecchiamento fisiologico e nelle demenze senili e vascolari. I modelli animali proposti permettono di avere dati sul metabolismo e sulla sintesi epatica dei lipidi e delle lipoproteine, mentre i sistemi cellulari forniscono dati sulla proliferazione endoteliale in risposta a fattori di crescita, sulle variazioni del

reettore per le LDL e sulla sintesi di APOE. Recenti studi di genetica dell'invecchiamento hanno inoltre evidenziato come le variazioni del genotipo 3' APOB-VNTR siano strettamente correlate alla longevità attraverso gli effetti esercitati sui parametri lipidici<sup>2</sup>. In particolare, è stato osservato in un campione di soggetti sani di età compresa tra 20 e 102 anni, che l'allele S si correla a bassi livelli di colesterolo totale e di LDL-  
colesterolo, mentre gli alleli M ed L non hanno effetti significativi sul fenotipo lipidico. L'allele S, pertanto, proteggerebbe l'adulto dalla aterosclerosi attraverso i bassi livelli di colesterolo, mentre sarebbe svantaggioso nell'ultraottantenne e nel soggetto centenario<sup>2</sup>.

La definizione di "soggetto anziano" e la mappatura del profilo del rischio cardiovascolare nella popolazione dei "grandi vecchi" sono operazioni complesse per numerosi motivi:

1) la popolazione di ottuagenari, come già detto, è

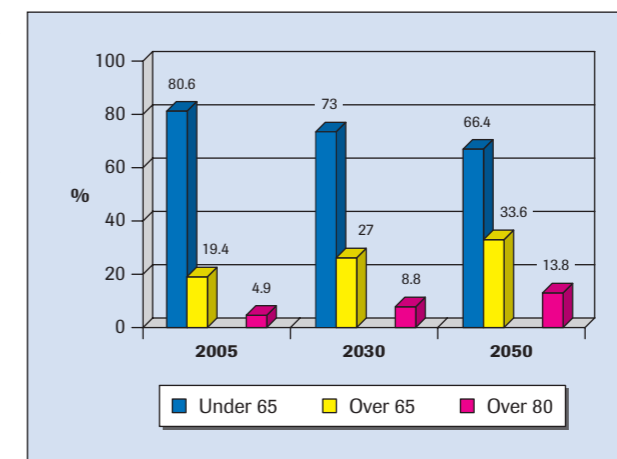


Fig. 1 - Invecchiamento in Italia (Proiezioni ISTAT 2005).

raramente oggetto di ricerca e spesso gli studi di intervento non includono individui oltre il 65° anno di età. Ciò si deve a diverse ragioni, tra cui la difficoltà di arruolare pazienti di età avanzata che mantengano ancora buone condizioni di salute, che non presentino comorbidità e che non seguano politerapia cronica;

- 2) studi mirati alla popolazione "più vecchia" sono difficilmente proponibili perchè si ritiene genericamente che questa coorte rappresenti il risultato di una selezione naturale;
- 3) infine, su base statistica si attribuisce al paziente più anziano una aspettativa di vita più limitata rendendo improponibili studi con follow-up protratto.

In passato diversi studi epidemiologici hanno evidenziato che il rischio relativo di eventi cardiovascolari legato all'ipercolesterolemia si attenua progressivamente con il passare degli anni. Lo studio EPSE (Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly)<sup>3</sup>, effettuato in una coorte di maschi e femmine di età > 70 anni, non aveva dimostrato che il colesterolo, a questa età, rappresenti un fattore di rischio per infarto miocardico, angina pectoris instabile, mortalità coronarica e mortalità per tutte le cause. L'incidenza di infarto miocardico risultava, infatti, comunque elevata nel gruppo di soggetti con bassi livelli di colesterolo e nelle donne la sopravvivenza era significativamente ridotta nel gruppo di soggetti con livelli di colesterolemia ≤ 200 mg/dL, mentre la percentuale di sopravvivenza era elevata nel gruppo di soggetti con colesterolemia ≥ 240 mg/dL<sup>3</sup>. Inoltre i dati del Framingham Study<sup>4</sup> avevano evidenziato la presenza di relazione nettamente positiva tra colesterolemia e mortalità coronarica nelle decadi di età comprese tra 40 e 60 anni; debolmente positiva nella decade dei 70 anni; tendenzialmente negativa, seppure in maniera non statisticamente significativa, in quella degli 80 anni. La sopravvivenza a cinque anni nella popolazione di ottuagenari con valori di colesterolemia ≥ 240 mg/dL era del 73% nei maschi e del 74% nelle femmine, mentre si riduceva rispettivamente al 49% nei maschi e al 70% nelle femmine quando i valori di colesterolemia erano < 240 mg/dL<sup>4</sup>. Il Cardiovascular Health Study<sup>5-6</sup>, un ampio studio effettuato per valutare gli effetti delle variazioni dell'assetto lipidico nell'anziano, aveva evidenziato l'assenza di correlazione tra colesterolemia totale, livelli di HDL-colesterolo, di LDL-colesterolo e di trigliceridi con il

rischio di infarto miocardico e con la mortalità totale in una popolazione di età ≥ 65 anni.

In realtà, il valore scarsamente predittivo della colesterolemia nell'anziano potrebbe essere legata ad alcune considerazioni:

- 1) con l'avanzare dell'età aumentano l'incidenza di comorbidità e la probabilità di morte non coronarica, mascherando in tal modo l'associazione causale tra ipercolesterolemia e morte coronarica;
- 2) la riduzione della colesterolemia può essere espressione nell'anziano di una severa patologia multisistemica. Un cattivo stato di salute generale associato a riduzione della colesterolemia, tipica dell'invecchiamento, potrebbe spiegare la scarsa correlazione rilevabile tra ipercolesterolemia e mortalità coronarica nell'anziano<sup>7</sup>;
- 3) lo scarso valore predittivo dell'assetto lipidico sulla mortalità può trovare una giustificazione nella cosiddetta "regression dilution" o errore statistico che porta a sottostimare l'associazione tra ipercolesterolemia e malattia coronarica nell'anziano<sup>8</sup>. In particolare, i valori di colesterolemia tendono a fluttuare nel tempo per errori di misura o per variazioni biologiche. Gli studi epidemiologici che si riferiscono a misurazioni effettuate anni prima della morte rischiano di analizzare valori progressivamente più lontani da quelli reali. L'errore diventa più ampio con il passare del tempo e quindi quantitativamente più rilevante nell'anziano. I dati corretti dimostrano che il rischio di morte correlato alla colesterolemia nelle fasce di età comprese tra 40 e 65 anni è sovrapponibile a quello della popolazione nelle fasce di età 66-74 anni e nella popolazione di età ≥ 75 anni.

### La prevenzione cardiovascolare nel paziente anziano

È ampiamente riconosciuto che nella popolazione generale il rischio cardiovascolare aumenta in modo progressivo con l'aumentare dell'età in entrambi i sessi (Fig. 2), seppure con un differente andamento nell'uomo e nella donna. L'età rappresenta, con il sesso e la storia familiare, uno dei principali fattori di rischio cardiovascolari non modificabili<sup>9</sup>. L'anziano presenta quindi il più alto rischio assoluto di subire un accidente vascolare cardiaco o cerebrale (infarto miocardico o ictus) e lo dimostrano, in

via definitiva, le rilevazioni sulle cause di morte accertate: dopo gli ottanta anni i decessi imputabili ad eventi cardio-cerebrovascolari costituiscono il 60% del totale; tra sessanta ed ottanta anni il 35% e dai quaranta ai sessanta il 5% (Fig. 3). L'alterato metabolismo del colesterolo è una delle principali cause di morbilità e mortalità cerebro-cardiovascolare, oltre che uno dei fattori di rischio modificabili più conosciuti e studiati. Tuttavia, secondo i dati dell'European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events II (EUROASPIRE II)<sup>10</sup>, studio promosso dall'Euro Heart Survey della Società Europea di Cardiologia, condotto in pazienti ricoverati per malattia coronarica con lo scopo di verificare la prevalenza dei fattori di rischio e la loro gestione, ben il 44.7% dei pazienti iperlipidemici in prevenzione secondaria non assume statine e, dei pazienti trattati, solo il 50% raggiunge un adeguato controllo della colesterolemia (Fig. 4).

### Il ruolo delle statine

Ancor oggi si discute se le statine possano garantire vantaggi terapeutici soddisfacenti nell'anziano, simili o aggiuntivi rispetto a quelli già accertati per i soggetti più giovani. In

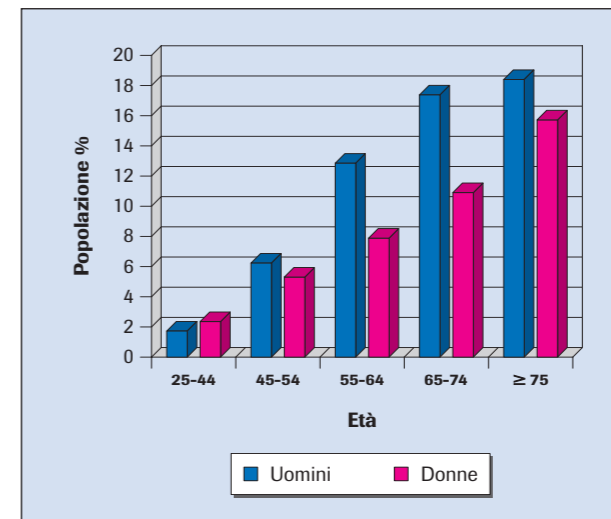


Fig. 2 - Prevalenza della malattia coronarica per età e sesso (AHA, 2002).

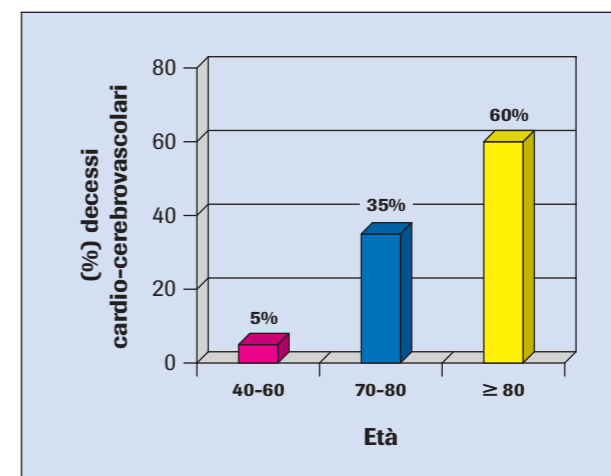


Fig. 3 - Mortalità per eventi cardio-cerebrovascolari in rapporto all'età.

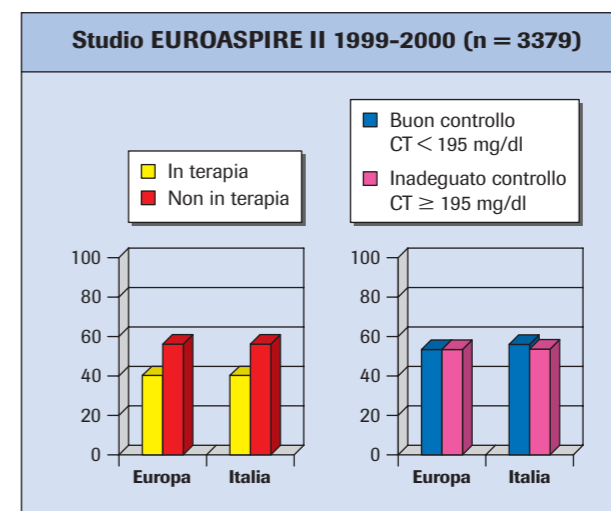


Fig. 4 - Controllo terapeutico dell'ipercolesterolemia in pazienti con cardiopatia ischemica in prevenzione secondaria (The Lancet, 2001).

Europa si registra la tendenza generalizzata all'impiego di statine soprattutto nelle popolazioni più giovani, seppure in misura insoddisfacente, mentre l'utilizzo delle statine nell'anziano risulta inversamente proporzionale al profilo del rischio del soggetto trattato (Fig. 5)<sup>11</sup>. L'efficacia della terapia con statine è stata valutata in numerosi grandi trial d'intervento, sia in prevenzione primaria che in prevenzione secondaria. In una metanalisi pubblicata nel 1999<sup>12</sup> sono stati inclusi due studi di prevenzione primaria, il West Of Scotland COronary Prevention Study (WOSCOPS) e l'AIR Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS) e tre studi di prevenzione secondaria, lo Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), il Cholesterol And Recurrent Events (CARE) e il Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) includendo un totale di 30.817 pazienti con un follow-up medio di 5.4 anni. Complessivamente in questa metanalisi il trattamento con statine ha ridotto il rischio relativo di eventi cardiovascolari maggiori del 31% (IC 95%: 26-36%) e il rischio relativo di mortalità da tutte le cause del 21% (IC 95%: 14-28%). Inoltre, la riduzione del rischio di eventi coronari-

ci maggiori nella popolazione anziana e in quella più giovane è risultata del tutto simile e pertanto indipendente non solo dal sesso ma anche dall'età dei pazienti, con valori del 31% nei soggetti con età < 65 anni (IC95%: 24-36%) e del 32% (IC95%: 23-39%) nel gruppo di pazienti con età ≥ 65 anni<sup>12</sup>. Nella popolazione dello studio 4S<sup>13</sup> è stato valutato un piccolo gruppo di 1.021 pazienti appartenenti alla fascia di età compresa tra 65 e 70 anni, corrispondenti a circa il 23% della coorte complessiva del trial. I risultati riferiti a questa popolazione di anziani, confrontati con quelli della popolazione più giovane, hanno evidenziato percentuali di riduzione della mortalità coronarica pressochè sovrapponibili (43% vs 42%); analogamente anche la frequenza dei ricoveri ospedalieri è risultata molto simile (33.1% vs 31.8%). Lo studio CARE che coinvolgeva una popolazione di pazienti con storia di malattia coronarica e valori di colesterolemia ≤ 240 mg/dL ha incluso un gruppo di 1.283 soggetti con età compresa tra 65 e 75 anni. L'analisi dei risultati di questo sottogruppo di soggetti anziani ha confermato l'efficacia della statina nel ridurre il rischio cardiovascolare assoluto in egual misura sia nella popolazione di soggetti di età ≥ 65 anni che nel campione complessivo dello studio. In particolare, è stata osservata la riduzione degli eventi coronarici maggiori del 32% nei pazienti di età ≥ 65 anni e del 19% nei pazienti di età < 65 anni. La mortalità per coronaropatia è risultata diminuita del 45% nei pazienti anziani e solo dell'11% nei pazienti giovani, a conferma del fatto che in presenza di un rischio assoluto maggiore, cui sono di certo esposti gli anziani, si registra anche un beneficio maggiore<sup>14</sup>. Nello studio LIPID, nel sottogruppo di 3.514 pazienti di età compresa tra 65 e 75 anni, il beneficio assoluto derivante dal trattamento con statina è risultato

superiore rispetto alle altre classi di età, dal momento che il numero di eventi risparmiati ogni 1.000 pazienti trattati è risultato pari a 22 decessi e 32 eventi maggiori non fatali tra i pazienti fino a 64 anni e a 45 decessi e 47 eventi maggiori non fatali risparmiati nel gruppo di pazienti tra 65 e 75 anni<sup>15</sup>.

Dopo la pubblicazione di questi dati a favore di un beneficio, offerto dall'impiego di statine nel paziente anziano fino a 75 anni di età, almeno sovrapponibile a quello ottenuto in pazienti giovani e dopo la pubblicazione delle linee-guida dell'Adult Treatment Panel III del National Cholesterol Education Program (NCEP ATP III), altri trial hanno ulteriormente rafforzato queste evidenze. Nello studio Heart Protection Study (HPS) è stata arruolata una quota rilevante di pazienti nella fascia di età compresa tra 70 e 80 anni (5.806 pazienti pari al 28% della popolazione studiata). In questo campione la sottoanalisi ha evidenziato la significativa riduzione del rischio per primo evento cardiovascolare nel gruppo trattato con statina, ed è stato anche osservato come il beneficio fosse indipendente dai valori iniziali di colesterolo-LDL<sup>16</sup>. Sulla base di questi risultati si evidenzia che il paziente

anziano può ricavare in termini di beneficio assoluto vantaggi maggiori dalla terapia con statine in conseguenza della condizione di rischio assoluto più elevato. Questo trend sembra essere confermato anche dai dati attualmente disponibili, seppure poco numerosi, per i soggetti con oltre 80 anni di età. In uno studio recente condotto presso il Lake Saints Hospital di Salt Lake City si è dimostrata la riduzione statisticamente significativa della mortalità globale in pazienti con malattia coronarica significativa evidenziata angiograficamente e trattati con statina rispetto ai pazienti non trattati; tale beneficio era nettamente superiore nei soggetti con

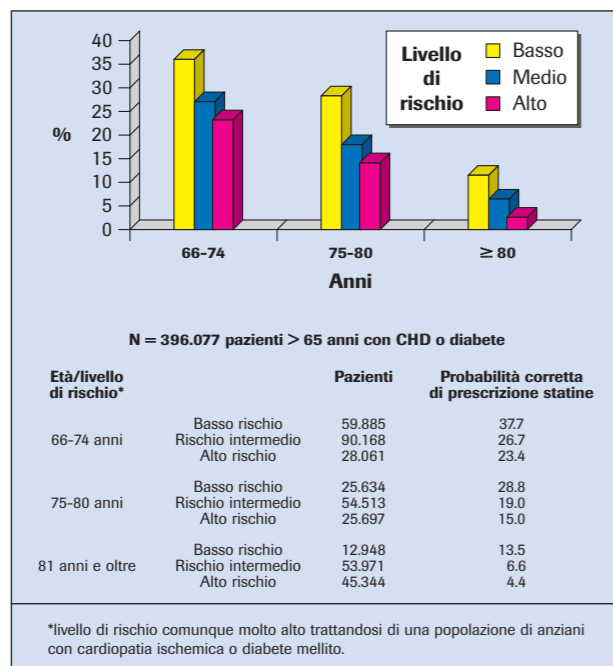


Fig. 5 - Probabilità di prescrizione di una statina in funzione dell'età (JAMA, 2004).

età ≥ 80 anni<sup>17</sup> (Fig. 6). Nello studio ASCOT-LLA (The Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm)<sup>17</sup> sono stati studiati 19.342 soggetti ipertesi di età fino a 79 anni, con almeno tre altri fattori di rischio associati, randomizzati a due diversi regimi di terapia antipertensiva. Tra questi 10.305 con colesterolemia totale basale < 251 mg/dL sono stati randomizzati a ricevere atorvastatina 10 mg o placebo. Nel gruppo attivo l'LDL basale medio (132 mg/dL) è risultato ridotto del 29% al termine dello studio, disegnato per una durata di cinque anni e interrotto prematuramente dopo 3,3 anni per la evidenza della riduzione significativa (36%) di eventi coronarici nel gruppo in terapia con statina. Altrettanto significativi sono risultati i benefici sull'incidenza di stroke fatale e non fatale e di eventi cardiovascolari totali (rispettivamente del 27% e del 21%). Nello studio PROSPER (Pravastin in Elderly Individuals at Risk of Vascular Disease)<sup>19</sup>, primo ed ancora oggi unico tentativo di valutare in modo specifico gli effetti della terapia con statina nel paziente anziano, sono stati arruolati 5.804 soggetti di ambo i sessi residenti in Scozia, Irlanda e Olanda, con età compresa tra 70 e 82 anni, per un follow-up medio di 3.2 anni. Al momento dell'arruolamento presentavano storia positiva per coronaropatia, cerebrovasculopatia o arteriopatia periferica o comunque condizioni di alto rischio cardiovascolare per la presenza, in aggiunta all'età, di diabete, ipertensione e/o fumo di sigaretta. La terapia con

pravastatina, in parallelo all'effetto ipolipidizzante raggiunto (riduzione del colesterolo-LDL del 34%), ha determinato la riduzione del 15% degli eventi relativi all'endpoint composito principale (morte per coronaropatia, infarto non fatale, ictus

fatale e non fatale) e riduzione del 17% dell'endpoint secondario rappresentato da mortalità per coronaropatia ed infarto miocardico non fatale. Poiché il rischio assoluto aumenta con l'età a causa di una progressiva estensione dell'aterosclerosi coronaria l'ATP III suggerisce di non privare, sulla scorta del solo dato anagrafico i soggetti anziani dai benefici ottenibili con la terapia ipolipidizzante. Nonostante numerosi studi epidemiologici abbiano evidenziato un rischio relativamente più basso nei soggetti anziani rispetto a quelli più giovani, il rischio assoluto rimane comunque elevato<sup>20</sup>. Lo studio HPS ha inequivocabilmente dimostrato che la terapia con statine riduce significativamente il rischio assoluto in soggetti anziani di età compresa tra 65 e 80 anni, con coronaropatia accertata e pertanto ad alto rischio per eventi cardio-cerebrovascolari. Nei soggetti anziani senza evidenza clinica di coronaropatia l'avvio della terapia ipocolesterolemizzante è subordinato al punteggio di rischio secondo la funzione di Framingham, ed è fortemente condizionato dal giudizio clinico sul singolo paziente, soppe-

sando una serie di fattori correlati al soggetto, quali efficacia, sicurezza, tollerabilità e preferenza del soggetto<sup>20</sup>. Nonostante i risultati positivi e concordi delle analisi di sottogruppo degli studi suddetti e

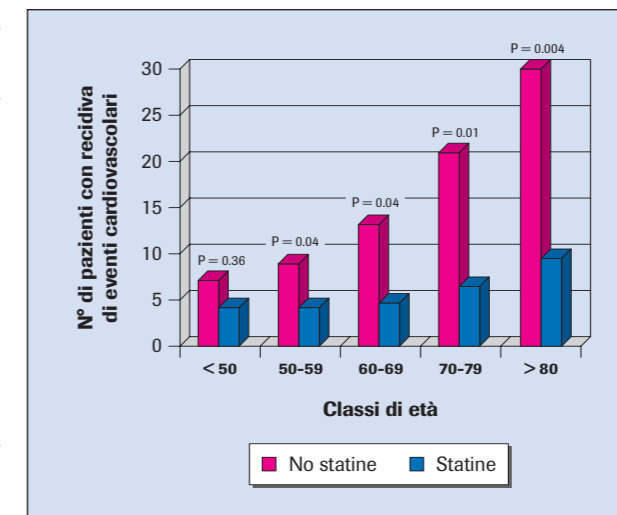


Fig. 6 - Significativa riduzione del numero di eventi cardiovascolari nelle fasce di età più avanzate e trattate con statina (G Atheroscler, 2004).

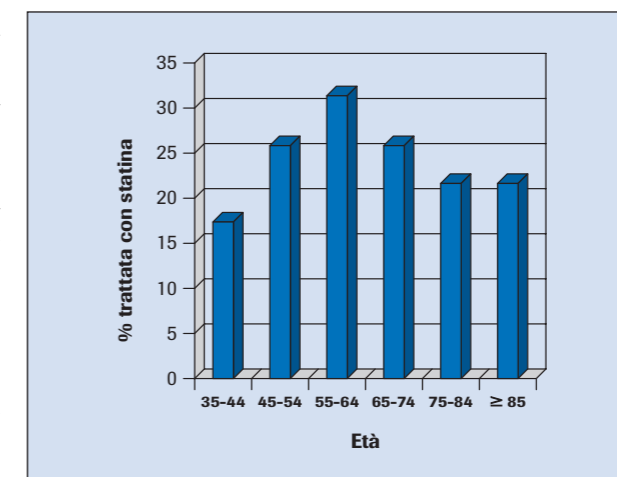


Fig. 7 - Pazienti dislipidemici trattati con statine suddivisi per classe di età. Esperienza italiana (Studio FADOI 3, 2002).

dello studio PROSPER, abbiamo evidenziato che diminuire i livelli del colesterolo-LDL consente di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari maggiori anche nelle popolazioni anziane, e che in tutte le fasce di età, non è ancora diffusa la consapevolezza dell'utilità di affrontare in modo intensivo la riduzione del colesterolo in questo gruppo di popolazione. L'esperienza italiana mostra che è scarsa la propensione a prescrivere la terapia ipolipidizzante al crescere dell'età dai 65 anni in poi<sup>21</sup> (Fig. 7). Nel considerare l'età avanzata come fattore di rischio

immodificabile, spesso l'aggressività degli interventi terapeutici viene condizionata e limitata da un insieme di elementi solo in parte giustificabili, che sono in ogni caso indipendenti dal rischio cardiovascolare assoluto del paziente. Il trattamento medico deve essere rivolto al miglioramento della qualità di vita e a preservare l'indipendenza funzionale; i dati riguardanti la terapia con statine nel paziente anziano, anche ultraottantenne, appaiono concordi nel sostenere l'utilità e la sicurezza d'impiego in tutti i pazienti ad elevato rischio cardiovascolare.

## Bibliografia

- Marsili M:  
ISTAT, U.O. DEM/A Previsioni demografiche nazionali 1° gennaio 2005-1° gennaio 2050.
- Garasto S, Berardelli M, DeRango F, Mari V, Feraco E, De Benedictis G:  
A study of the average effect of the 3'APOB-VNTR polymorphism on lipidemic parameters could explain why the short alleles (< 35 repeats) are rare in centenarians.  
BMC Medical Genetics 2004; 5:3.
- Krumholz HM, Seeman TE, Merrill SS, et al:  
Lack of association between cholesterol and coronary heart disease mortality and morbidity and all-cause mortality in persons older than 70 years.  
JAMA 1994; 272: 1335-40.
- Kronmal RA, Cain KC, Ye Z, Omenn GS:  
Total serum cholesterol levels and mortality risk as a function of age: a report based on Framingham data.  
Arch Intern Med 1993; 153: 1065-73.
- Kronmal RA, Manolio TA, Ettinger WH, et al:  
The relationship of lipid levels to five year mortality in a healthy elderly cohort: the Cardiovascular Health Study.  
Circulation 1996;94:1-94.
- Fried L, Kronmal RA, Newman A, et al:  
Risk factors for 5-year mortality in older adults. The Cardiovascular Health Study.  
JAMA 1998;279:585-592.
- Volpato S, Zuliani G, Guralnik JM, Palmieri E, Fellin R:  
The inverse association between age and cholesterol level among older patients: the role of poor health status.  
Gerontology 2001; 47:36-45
- Clarke R, Lewington S, Youngman L, Sherliker P, Peto R, Collins R:  
Underestimation of the importance of blood pressure and cholesterol for coronary heart disease mortality in old age.  
Eur Heart J 2002; 23:286-93.
- Wood D, De Backer G, Faergeman O et al:  
Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the second joint task force of european and other societies on coronary prevention.  
Eur Heart J 1998; 19: 1434-1503.
- EUROASPIRE II Study Group:  
Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries.  
Eur Heart J 2001; 22:554-72.
- Ko DT, Mamdani M, Alter DA:  
Lipid-lowering therapy with statins in high-risk elderly patients: the treatment-risk paradox.  
JAMA 2004;21;(15):1864-70.
- La Rosa JC, He J, Vupputuri S:  
Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials.  
JAMA 1999; 282:2340-2346.
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).  
Lancet 1994;344(8934):1383-9.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al:  
The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators.  
N Engl J Med 1996;335:1001-9.
- Hunt D, Young P, Simes J, Hague W, Mann S, Owensby D, Lane G, Tonkin A, for the LIPID Investigators:  
Benefits of pravastatin in older CAD patients.  
Cardiology Review 2002;19 (6).
- Collins R, Armitage J, Parish S et al:  
MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial.  
Lancet 2002;360 (9326):7-22.
- Ventura P, Mussi C, Salvioli G:  
I fattori di rischio cardiovascolare nell'anziano.  
G Atheroscler 2004; 28:46-66.
- Sever PS, Dalhof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, Mehlsen J, McInnes G, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J:  
Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentric randomised controlled trial.  
Lancet 2003;288:2998-3007.
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB:  
Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial.  
Lancet 2002;360(9346):1623-30.
- Grundy S, Cleeman JI, Merz NB, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ, for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program:  
Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines.  
Circulation 2004;110:227-239.
- Studio FADOI 3:  
Il paziente a rischio cardiovascolare 2002.  
[http://www.fadoi.org/studi\\_fadoi/materiale/fadoi3.ppt](http://www.fadoi.org/studi_fadoi/materiale/fadoi3.ppt)