

Dislipidemia e statine: dalle linee guida alla pratica clinica. Una rassegna aggiornata della letteratura

Tiziano Lucchi^{1,2}, Carlo Vergani²

¹U.O.C. Geriatria, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

²Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi, Milano

Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) is the leading cause of death and disability not only in countries with a high degree of socio-economic development but also in low-middle income countries.

The study of atherosclerosis and the strategies to control ASCVD are in progress. All strategies emphasize the need for lowering LDL cholesterol through appropriate lifestyle and use of lipid-lowering drugs, mainly statins. The mode of approach is variable.

Statin therapy is recommended in secondary prevention, whereas use in primary prevention is still a matter of debate. The guidelines provided by international panels serve as a reference in clinical practice but, as stated by the National Cholesterol Education Program (NCEP), do not replace the physician's clinical judgment.

Key words. Atherosclerosis; Dyslipidemia; Hypercholesterolemia; Statins.

G Ital Cardiol 2014;15(3):149-160

"The guidelines are intended to inform, not replace, the physician's clinical judgment, which must ultimately determine the appropriate treatment for each individual."

NCEP, Adult Treatment Panel III¹

La malattia cardiovascolare aterosclerotica (*atherosclerotic cardiovascular disease*, ASCVD) rappresenta la prima causa di morte e la principale causa di disabilità non solo nei paesi ad alto grado di sviluppo socio-economico ma anche in quelli in via di sviluppo².

L'aterosclerosi è una malattia infiammatoria cronica a lenta evoluzione che esordisce, già a partire dalle prime decadi di vita, a livello della tonaca intima delle arterie di grosso calibro³. L'etiopatogenesi dell'aterosclerosi è multifattoriale e i disordini del metabolismo lipidico, in particolare l'ipercolesterolemia, figurano tra i principali fattori di rischio. Il ruolo patogeno del colesterolo dipende non solo dai suoi livelli ma anche dalla sua distribuzione nelle lipoproteine: il colesterolo trasportato dalle lipoproteine a bassa densità (C-LDL) è potenzialmente patogeno, mentre quello trasportato dalle lipoproteine ad alta densità (C-HDL) è indice di un ruolo protettivo delle lipoproteine stesse nei confronti dell'aterosclerosi^{4,5}. Studi osservazionali hanno evidenziato che un aumento di 1 mg/dl di C-HDL riduce il rischio cardiovascolare (CV) del 2-3%⁶. Alti livelli di C-HDL sono stati inoltre associati ad una maggiore durata della vita⁷.

Le abitudini di vita appropriate (riduzione dei grassi saturi, dei grassi trans e del colesterolo nella dieta, controllo del peso corporeo, esercizio fisico, astensione dal fumo) e i farmaci ipolipemizzanti, in particolare le statine, sono in grado di prevenire o rallentare l'aterosclerosi e conseguentemente di ridurre la morbilità e la mortalità CV⁸. Una metanalisi di 26 trial clinici randomizzati e controllati (RCT) con statine in soggetti adulti di ambo i sessi, con o senza evidenza di aterosclerosi, ha evidenziato che la riduzione di 1 mmol/l (38.67 mg/dl) di C-LDL si associa ad una riduzione complessiva del 22% del rischio relativo di eventi CV maggiori (evento coronarico fatale e non, rivascolarizzazione coronarica, ictus ischemico) e del 10% della mortalità totale ad 1 anno dalla randomizzazione. La riduzione della mortalità è dovuta principalmente ad una riduzione della mortalità coronarica⁹.

La correlazione inversa tra C-HDL e rischio CV che si osserva in studi osservazionali non ha ancora trovato conferma in RCT con farmaci ipolipemizzanti¹⁰. L'aumento delle HDL ottenuto con molecole (torcetrapib, dalcetrapib) che inibiscono la CETP (*cholesterol ester transfer protein*), una proteina plasmatica che media il trasferimento degli esteri del colesterolo dalle HDL alle lipoproteine a bassissima densità (VLDL) e alle LDL, non si è tradotto in una riduzione degli eventi e/o della mortalità CV^{11,12}. Sono necessari ulteriori trial clinici con altri inibitori della CETP (evacetrapib, anacetrapib) per chiarire se questo approccio farmacologico, da solo o in associazione alle statine, possa risultare efficace nella prevenzione e cura della ASCVD^{13,14}.

© 2014 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 16.12.2013; nuova stesura 07.02.2014; accettato 20.02.2014.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Tiziano Lucchi U.O.C. Geriatria, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Via F. Sforza 28, 20122 Milano
e-mail: tlucchi@policlinico.mi.it

DISLIPIDEMIA E PREVENZIONE SECONDARIA DELLA MALATTIA CARDIOVASCOLARE ATROSCLEROTICA – "THE LOWER THE BETTER"

Studi angiografici con ultrasonografia intravasale hanno dimostrato una parziale regressione di ateromi coronarici a seguito

CHIAVE DI LETTURA

Ragionevoli certezze. L'etiopatogenesi dell'aterosclerosi è multifattoriale e i disordini del metabolismo lipidico, in particolare l'ipercolesterolemia, figurano tra i principali fattori di rischio. Uno stile di vita appropriato e i farmaci ipolipemizzanti, in particolare le statine, sono in grado di prevenire o rallentare l'aterosclerosi e conseguentemente di ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare. Le statine sono raccomandate nei pazienti con accertata malattia cardiovascolare su base aterosclerotica (*atherosclerotic cardiovascular disease*, ASCVD) e nei soggetti ad alto rischio di sviluppare la stessa.

Questioni aperte. Per quanto riguarda il trattamento con statine sono tuttora motivo di dibattito le modalità di approccio in prevenzione primaria ("one size fits all approach", "tailored approach", "trial-based approach") e gli obiettivi da perseguire sia in prevenzione primaria che secondaria ("treat to target strategy", "the lower the better", "moderate to high intensity treatment").

Le ipotesi. Prevenire e curare la ASCVD è un obiettivo fondamentale della medicina, specie alla luce dell'invecchiamento della popolazione. Lo studio dell'aterosclerosi e le strategie per contrastare la ASCVD sono in continua evoluzione. È necessaria una modalità di approccio globale e a lungo termine al fine di ridurre il danno vascolare che si crea nel tempo tenendo conto del rapporto costo-beneficio.

della somministrazione di statine¹⁵. Dati osservazionali e sperimentali, supportati da evidenze cliniche, fanno ritenere che la riduzione di C-LDL con statine è in grado di stabilizzare le placche aterosclerotiche "vulnerabili" che vanno facilmente incontro alla rottura o all'erosione superficiale con conseguente tromboosi e occlusione del vaso. Si ritiene che tre su quattro infarti miocardici acuti (IMA) siano provocati da questo meccanismo¹⁶.

Le linee guida delle principali Società Scientifiche di Cardiologia e dell'Aterosclerosi americane ed europee raccomandano l'impiego di statine in prevenzione secondaria, ossia in tutti i pazienti affetti da ASCVD^{17,18}. Secondo l'American Heart Association e l'American College of Cardiology (AHA/ACC) la ASCVD comprende, oltre alla coronaropatia (CHD), l'arteriopatia obliterante periferica e l'aterosclerosi aortica e carotidea¹⁷.

L'efficacia delle statine nel ridurre la recidiva di eventi CV e la mortalità CV e totale in pazienti con CHD è stata evidenziata in studi osservazionali^{19,20} e in una metanalisi di RCT²¹ anche negli anziani. Alcuni RCT – HPS (Heart Protection Study), LIPS (Lescol Intervention Prevention Study), PROSPER (PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) – mostrano l'efficacia della terapia con statine, specie in prevenzione secondaria, nella popolazione anziana fino agli 85 anni²²⁻²⁴.

Le statine vengono anche raccomandate nella prevenzione secondaria di eventi ischemici cerebrali non cardioembolici^{25,26}. Nello studio SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) la somministrazione di 80 mg di atorvastatina in pazienti con attacco ischemico transitorio (TIA) o ictus, reclutati entro 6 mesi dall'evento acuto, si associa non solo alla riduzione del 16% del rischio relativo di recidiva di ictus ma anche alla riduzione del 35% di eventi coronarici maggiori²⁷.

Nei pazienti con ASCVD ad alto rischio per la coesistenza di più fattori di rischio CV, per un pregresso evento coronarico o cerebrovascolare o per la presenza di una sindrome coronarica acuta si ritiene "ragionevole" un target di C-LDL <70 mg/dl^{17,18,26,28}. La sottoanalisi di RCT di prevenzione secondaria con statine evidenzia una correlazione continua tra riduzione di eventi CV e riduzione di C-LDL fino ad un livello di circa 60 mg/dl^{22,29}. Una metanalisi di RCT in pazienti con CHD, che ha messo a confronto una terapia con statine intensiva (target di C-LDL <70 mg/dl) verso una terapia moderata (target di C-LDL <100 mg/dl), ha dimostrato che la terapia intensiva comporta, rispetto alla moderata, una riduzione complessiva del rischio coronarico del 16% senza che ciò determini tuttavia una riduzione della mortalità totale e della mortalità CV³⁰. La strategia "the lower the better" (più riduci il colesterolo meglio è), suggerita da alcuni RCT, deve inoltre tener conto dei livelli basali di C-LDL e della tollerabilità individuale all'alta posologia del farmaco. La percentuale di riduzione del C-LDL varia, a seconda del tipo e del dosaggio della statina utilizzata (Tabella 1)³¹, fino ad una riduzione massima del 55%³². Un'ulteriore riduzione del 20% si può ottenere associando alla statina l'ezetimibe o una resina a scambio ionico che riducono l'assorbimento intestinale del colesterolo³². Nei pazienti con dislipidemie familiari, con livelli di C-LDL >190 mg/dl, non sempre è possibile raggiungere un target di C-LDL <70 mg/dl. In questi pazienti è accettabile una riduzione di almeno il 50% dei livelli basali^{17,18}. La Food and Drug Administration (FDA) ha recentemente approvato per la cura dell'ipercolesterolemia familiare omozigote l'uso di due molecole che riducono la sintesi delle lipoproteine contenenti l'apolipoproteina B (ApoB): la lomitapide, che è un inibitore della MTP (*microsomal triglyceride transfer protein*), e il mipomersen, che è un oligonucleotide antisense che inibisce la traduzione del mRNA dell'ApoB. La lomitapide, che si somministra per via orale, può ridurre il C-LDL fino al 50% rispetto ai valori basali; il mipomersen, che si somministra per via sottocutanea, può ridurre il C-LDL di oltre il 30%. Entrambi possono essere associati alla statina^{33,34}. Sono stati inoltre condotti trial clinici che utilizzano anticorpi monoclonali anti-PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) per ridurre il catabolismo del recettore LDL^{35,36}.

In presenza di dislipidemia mista, caratterizzata da un aumento associato di colesterolo e trigliceridi, la riduzione del colesterolo non HDL (C-non HDL), che rappresenta il colesterolo contenuto non solo nelle LDL ma anche nelle VLDL, viene ritenuto un indice più accurato del C-LDL. È da notare che il prelievo per la determinazione del C-non HDL, che si ottiene sottraendo dal colesterolo totale il C-HDL, non richiede il digiuno^{8,37}. La dislipidemia mista viene considerata fortemente aterogena poiché comporta un aumento in circolo di LDL piccole e dense, particolarmente patogene, che configurano il pattern B di Austin³⁸. In presenza di dislipidemia mista l'associazione con le statine, di fibrati, niacina o acidi grassi polinsaturi della serie omega-3 per controllare l'ipertrigliceridemia è *sub-judice*.

DISLIPIDEMIA E STATINE

Tabella 1. Riduzione del colesterolo LDL (C-LDL) e dosaggi di statine.

Riduzione C-LDL (%)	Atorvastatina (mg)	Fluvastatina (mg)	Lovastatina (mg)	Pravastatina (mg)	Rosuvastatina (mg)	Simvastatina (mg)
>40	>20	–	–	–	>5	>40
30-40	10	80	40/80	–	–	20
20-30	–	40	10/20	20/40	–	10
<20	–	20	–	10	–	–

Modificata da Weng et al.³¹.

A tutt'oggi non esistono RCT che dimostrino un chiaro beneficio clinico derivante dell'associazione statina-fibrato³⁹. In due RCT – AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic syndrome with low HDL/High triglycerides: Impact on Global Health outcomes), HPS2 THRIVE (Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events) – l'associazione statina-niacina in prevenzione secondaria non ha ridotto gli eventi CV^{40,41}. L'uso del solo fibrato, in prevenzione primaria o in prevenzione secondaria, comporta una riduzione del 10% degli eventi CV maggiori, prevalentemente coronarici, ma non una riduzione dell'ictus, della mortalità CV e della mortalità totale⁴². L'associazione statina-omega-3 ha comportato in alcuni RCT di prevenzione primaria e secondaria una riduzione degli eventi CV maggiori⁴³ e solo in prevenzione secondaria della mortalità CV⁴⁴. Le metanalisi degli RCT sollevano tuttavia molti dubbi sull'efficacia dell'associazione statina-omega-3, specie per quanto riguarda la riduzione della mortalità totale⁴⁵⁻⁴⁷.

La terapia farmacologica dell'ipertrigliceridemia, isolata o associata all'ipercolesterolemia, viene raccomandata quando il livello dei trigliceridi supera i 500 mg/dl^{17,39}.

DISLIPIDEMIA E PREVENZIONE PRIMARIA DELLA MALATTIA CARDIOVASCOLARE ATEROSCLEROTICA – “ONE SIZE FITS ALL APPROACH” O “TAILORED APPROACH”?

Nel 1988 il National Cholesterol Education Panel (NCEP) degli Stati Uniti ha fornito le linee guida per la classificazione, il trattamento e il follow-up di soggetti con ipercolesterolemia. Sono state allora introdotte le dizioni di livelli di colesterolo totale “desiderabile” (<200 mg/dl), “borderline” (200-239 mg/dl) ed “elevato” (>240 mg/dl)⁴⁸.

Nel 2002, l'Adult Treatment Panel III (ATP III) del NCEP ha sostituito il concetto di rischio colesterolo-dipendente con il concetto di rischio assoluto del paziente. Il rischio assoluto è stato stratificato in tre livelli (alto, moderato e basso) tenendo conto di tre componenti: la presenza di coronaropatia o di equivalenti coronarici, il numero di fattori di rischio noti di CHD e la valutazione del rischio coronarico a 10 anni derivato dal *Framingham prediction score*. I livelli di C-LDL da perseguire, tramite modificazioni dello stile di vita e/o terapia farmacologica, nei pazienti con rischio alto, moderato e basso sono rispettivamente <100, <130, <160 mg/dl⁸. Successive linee guida americane ed europee hanno proposto dei target di C-LDL più bassi^{18,49-51}.

In prevenzione primaria alcuni ricercatori hanno proposto l'utilizzo di una dose standard di statine per tutti i pazienti ad alto rischio secondo lo slogan “fire and forget” (spara senza

curarti d'altro)⁵²⁻⁵⁵. La somministrazione di una dose standard di statina, di antiaggregante piastrinico e di antipertensivo, il cosiddetto “polypill approach”, potrebbe migliorare l'aderenza alla terapia dei pazienti con un rapporto costo-efficacia favorevole^{56,57}.

Una recente metanalisi, che prende in considerazione 27 RCT, evidenzia che in soggetti a basso rischio CV, con un rischio di eventi CV <10% a 5 anni, la riduzione di 1 mmol/l del C-LDL previene nell'arco di 5 anni 11 eventi vascolari maggiori (IMA non fatale, morte coronarica, interventi di rivascolarizzazione, ictus) ogni 1000 individui trattati⁵⁸. Sulla base di tale evidenza e di studi di costo-efficacia alcuni autori propongono una revisione di tutte le linee guida in prevenzione primaria, tale da comportare un più ampio uso di statine. La “high-risk strategy”, la strategia che mira all'identificazione e al trattamento del paziente ad alto rischio, lascerebbe così il posto al “one size fits all approach”, alla soluzione univoca che va bene per tutti^{58,59}.

Le linee guida ACC/AHA 2013 mettono in dubbio l'utilità della strategia “treat to target”, cioè del raggiungimento di target di C-LDL prestabiliti per la prevenzione sia primaria sia secondaria e propongono un trattamento con statina moderato o intensivo, che miri a ridurre il C-LDL rispettivamente del 30-49% o ≥50%, a seconda della categoria di rischio del paziente (Tabella 2)^{60,61}.

La metanalisi della Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration⁹ mostra che la riduzione percentuale del rischio relativo di eventi CV che si ottiene con la riduzione di 1 mmol/l di C-LDL si mantiene costante per livelli basali di C-LDL compresi tra valori <2 e >3.5 mmol/l (77-135 mg/dl). L'entità del beneficio che si ottiene con la riduzione del colesterolo risulta pertanto direttamente proporzionale al rischio assoluto basale. Ciò indica che, a parità di riduzione percentuale del rischio relativo, i pazienti che più beneficiano della terapia sono quelli con il più alto rischio assoluto.

Pertanto la modalità del trattamento con statine e il beneficio atteso in prevenzione primaria sono tuttora motivo di discussione⁶²⁻⁶⁷.

Una revisione sistematica di RCT con statine che ha incluso solo soggetti in prevenzione primaria non evidenzia una riduzione statisticamente significativa della mortalità totale⁶⁸. La mortalità totale viene considerata l'endpoint che meno risente dei bias che inficiano gli studi con endpoint compositi⁶⁹. Secondo Abramson et al.⁷⁰ l'uso di statine in soggetti a basso rischio non migliora il rapporto costo-efficacia per quanto riguarda la mortalità totale e gli endpoint vascolari *hard*, cioè la morte coronarica, l'IMA e l'ictus.

Per quanto riguarda gli anziani, in cui la ASCVD è prevalente, è tuttora in discussione quali siano i livelli “desiderabili”

Tabella 2. Categorie di rischio e trattamento con statine secondo le linee guida ACC/AHA 2013⁶⁰.

Categoria di rischio	Trattamento con statine
ASCVD in pazienti di età ≥21 anni	Intensivo ^b in pazienti di età <75 anni Moderato ^c in pazienti di età >75 anni
C-LDL >190 mg/dl in pazienti di età ≥21 anni	Intensivo ^b
Diabete mellito di tipo 1 e 2 in pazienti di età tra 40-75 anni con C-LDL tra 70-189 mg/dl	Moderato ^c Intensivo ^b in pazienti con rischio di ASCVD a 10 anni >7.5% ^a
Rischio di ASCVD a 10 anni >7.5% ^a in soggetti di età tra 40-75 anni con C-LDL tra 70-189 mg/dl	Moderato ^c → intensivo ^b

ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica (sindrome coronarica acuta, infarto pregresso, angina stabile o instabile, procedure di rivascularizzazione coronarica o in altri distretti arteriosi, ictus ischemico, attacco ischemico transitorio o arteriopatia obliterante periferica di presumibile origine aterosclerotica); C-LDL, colesterolo LDL.

^a rischio di ASCVD (infarto non fatale, morte coronarica, ictus non fatale, morte per ictus) calcolato con Pooled Cohort Equation (<http://my.americanheart.org/cvriskscalculator>).

^b riduzione del C-LDL ≥50%.

^c riduzione del C-LDL 30-49%.

N.B.

- Il trattamento con statine non è indicato nei pazienti con insufficienza cardiaca (classe NYHA II-IV) e insufficienza renale cronica in dialisi.
- Il trattamento moderato con statine sostituisce il trattamento intensivo nei pazienti intolleranti o nei pazienti a rischio di eventi avversi (pazienti con insufficienza renale o epatica, pluripatologie gravi, anamnesi positiva per intolleranza a statine, assunzione di farmaci che interferiscono con il metabolismo delle statine, età >75 anni, elevazione delle alanino aminotransferasi >3 volte il limite superiore di normalità di natura non nota).
- Alcuni autori ritengono ragionevole un trattamento moderato anche con rischio di ASCVD a 10 anni compreso tra 5-7.5% in soggetti di età compresa tra 40-75 anni con C-LDL compreso tra 70-189 mg/dl.

di colesterolo totale e LDL. Alcuni studi osservazionali mostrano in soggetti ultrasettantenni un andamento ad U della curva di correlazione tra livelli di colesterolemia e incidenza di coronaropatia (Figura 1)⁷¹. Con l'invecchiamento il rischio attribuibile dell'ipercolesterolemia, che esprime la percentuale di casi di malattia da attribuire al fattore di rischio in esame, aumenta mentre il rischio relativo, che esprime la forza dell'associazione dell'ipercolesterolemia con gli eventi CV, diminuisce. L'aumento del rischio attribuibile è dovuto al fatto che l'ipercolesterolemia è prevalente nell'anziano e il tasso di mortalità per malattie CV cresce con l'età in maniera esponenziale⁷². La diminuzione del rischio relativo è dovuta invece all'"harvest effect", all'effetto raccolto dei meno dotati⁷³, ovvero alla "survival of

the fittest", cioè alla sopravvivenza dei più forti⁷⁴: le forme più gravi di dislipidemia si manifestano nella prima parte della vita e provocano precocemente il decesso. In età avanzata, inoltre, aumenta la probabilità di morte anche per altre malattie non CV: sono le malattie coesistenti che configurano la polipatologia dell'anziano⁷⁵. Secondo alcuni ricercatori il trattamento con statine nell'anziano in prevenzione primaria non prolunga la sopravvivenza ma modifica la causa di morte (Figura 2)⁷⁶. Secondo Abramson e Wright⁷⁷ non esiste pertanto l'evidenza che il trattamento con statine sia utile in prevenzione primaria al di sopra dei 70 anni.

Recentemente una dichiarazione congiunta di cardiologi e lipidologi americani⁷⁸ e un report dell'International Atheroscle-

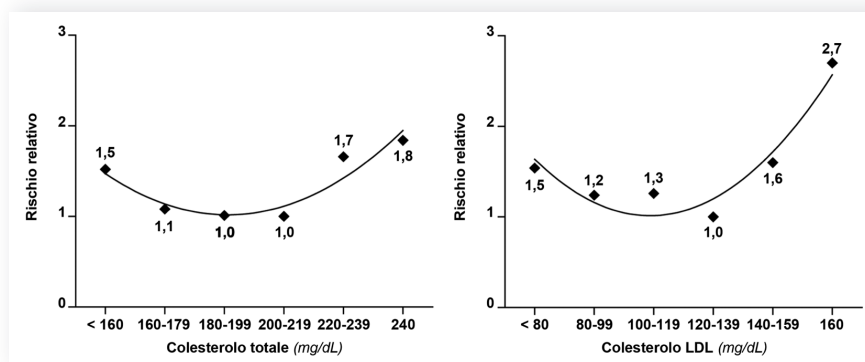


Figura 1. Andamento ad U della curva di correlazione tra rischio relativo di coronaropatia (infarto miocardico acuto, morte coronarica e morte improvvisa non attribuibile ad altre cause) in funzione dei livelli di colesterolo totale e LDL in una corte di soggetti anziani (2424 soggetti di età 71-93 anni) ad un follow-up di 6 anni. Il rischio relativo di coronaropatia più basso si osserva in corrispondenza di valori di colesterolo totale compresi tra 200-219 mg/dl e di colesterolo LDL tra 120-129 mg/dl; al di sopra e al di sotto di tali valori il rischio di coronaropatia aumenta in maniera significativa ($p < 0.05$). L'aumento è del 50% (1.5) per valori di colesterolo totale <160 mg/dl e di colesterolo LDL <80 mg/dl. Modificata da Curb et al.⁷¹.

DISLIPIDEMIA E STATINE

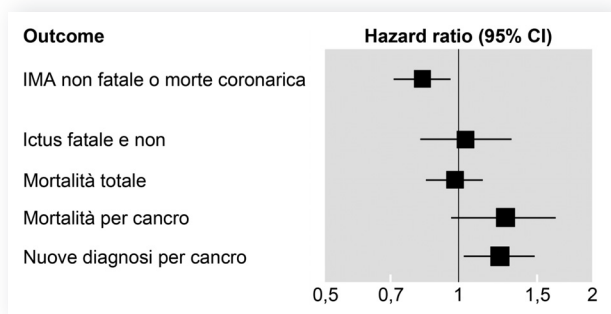


Figura 2. Outcome cardiovascolari, mortalità totale, mortalità per cancro e nuove diagnosi di cancro nello studio PROSPER. La somministrazione di 40 mg di pravastatina in più di 5000 soggetti, di età compresa tra 70 e 82 anni, si associa ad un follow-up di 3.2 anni solo negli uomini ad una riduzione del 2.1% del rischio assoluto di morbilità e mortalità coronarica. In entrambi i sessi non si riduce l'incidenza di ictus, né la mortalità totale. Si osserva inoltre un aumento delle nuove diagnosi e delle morti per cancro. CI, intervallo di confidenza, IMA, infarto miocardico acuto. Modificata da Mangin et al.⁷⁶

rosis Society (IAS)⁷⁹ hanno affermato che la terapia con statine per il controllo del colesterolo non può essere considerata il paradigma per la prevenzione primaria della ASCVD. La terapia ipolipemizzante richiede un "tailored approach", un interven-

to su misura che tenga conto di diversi componenti cioè del rischio a lungo termine, della familiarità per dislipidemia e per eventi CV precoci, degli equivalenti coronarici, dei biomarker emergenti dell'aterosclerosi e della presenza di aterosclerosi subclinica. Inoltre è importante valutare la capacità di compliance del paziente ad un trattamento farmacologico a lungo termine^{78,79}.

Per rischio a lungo termine si intende il rischio assoluto che soggetti, di diversa età, hanno di incorrere in una ASCVD nel corso della vita attesa ("lifetime risk")⁸⁰⁻⁸². Soggetti di età <50 anni, con basso rischio CV a breve termine (<10% a 10 anni) ma con alto rischio a lungo termine (>39%) presentano, rispetto a soggetti di pari età con basso rischio sia a breve che a lungo termine, una maggiore progressione dell'aterosclerosi subclinica⁸³. Il rischio a lungo termine per malattia CV tende a diminuire con l'aumentare dell'età del soggetto perché assumono sempre più peso le patologie coesistenti⁸⁰⁻⁸².

Sono disponibili diversi algoritmi per valutare il rischio a lungo termine. L'algoritmo Lloyd-Jones/Framingham⁸¹ consente di stimare il rischio a partire dai 50 anni e richiede l'introduzione di un fattore di correzione che tiene conto del paese di provenienza del soggetto in esame. L'algoritmo QRISK (www.qrisk.org/lifetime) si applica a soggetti di età >30 anni e offre al paziente e al medico l'opportunità di valutare la riduzione del rischio che si può perseguire a lungo termine intervenendo sui singoli fattori modificabili (opzione "What if?" della Figura 3).

Welcome to the QRISK®-lifetime cardiovascular risk calculator

About you

Age: 48
 Sex: Male Female
 Ethnicity:

Clinical information -- check those that apply

Diabetic?
 Had a heart attack, angina, stroke or TIA?
 Angina or heart attack in a 1st degree relative < 60?
 Chronic kidney disease?
 Atrial fibrillation?
 On blood pressure treatment?
 Rheumatoid arthritis?

Modifiable risk factors - leave blank if unknown

	Current	What if?
Do you smoke?	Light	Ex-smoker
Cholesterol/HDL ratio:	6	5
Systolic blood pressure (mmHg):	140	120
Height (cm):	176	
Weight (kg):	88	82

Your result

Your QRISK-lifetime score

	Current	What if?
Your lifetime risk (i.e. by the time you are 95)	46.2%	37.9%
Your risk up to age 80	37.9%	28%

QRISK Cardiovascular Risk

Graph showing Cardiovascular risk (%) vs Your age in years (45-95). Current risk (solid line) increases from ~5% at age 45 to ~46% at age 95. 'What if?' (dashed line) increases from ~5% at age 45 to ~28% at age 80.

In other words, in a crowd of 100 people like you, 38 will develop heart disease or have a stroke/TIA by the time they are 80, and 46 will do so over the rest of their life.

Your score has been calculated using the data you entered.

Your body mass index was calculated as 28.4 kg/m².

(If you can only see one line in the graph, that's because the risk profiles are the same, and one line has been drawn on top of the other.)

Copyright © 2010-12 ClinRisk Ltd. ALL RIGHTS RESERVED.

Figura 3. QRISK: l'algoritmo QRISK calcola il rischio a lungo termine per malattia cardiovascolare aterosclerotica (coronaropatia, ictus e attacco ischemico transitorio) nei soggetti di età compresa tra 30 e 95 anni. La figura rappresenta il rischio a lungo termine entro gli 80 anni, di un uomo di 48 anni, in sovrappeso (indice di massa corporea 28.4 kg/m²), fumatore di meno di 10 sigarette/die, con valori di colesterolo totale di 240 mg/dl, di colesterolo HDL di 40 mg/dl e con una pressione arteriosa sistolica di 140 mmHg. L'intervento sui fattori di rischio modificabili (opzione "What if?") è potenzialmente in grado di ridurre il rischio a lungo termine entro gli 80 anni del soggetto dal 37.9% (linea continua) al 28% (linea tratteggiata).

Le raccomandazioni della IAS per la terapia ipolipemizzante a lungo termine in soggetti con rischio di ASCVD alto, moderatamente alto, medio e basso sono riportate nella Tabella 3 e vengono di seguito esplicitate. Le raccomandazioni valgono per entrambi i sessi. È opportuno tuttavia ricordare che secondo il National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) l'impiego di statine richiede una maggior cautela nelle donne in età fertile e deve essere sospeso 3 mesi prima di una gravidanza e in corso di allattamento⁸⁴.

Sono ad alto rischio e richiedono il trattamento con statine i soggetti con un rischio a lungo termine $\geq 45\%$ di sviluppare ASCVD entro gli 80 anni e i soggetti che presentano dislipidemia familiare o diabete mellito di tipo 1 o 2 associato ad altri fattori di rischio CV. In presenza di ipercolesterolemia familiare le linee guida pediatriche consigliano l'uso di statine dopo i 10 anni per i maschi e dopo il menarca per le femmine quando permangano livelli di C-LDL >190 mg/dl nonostante gli interventi non farmacologici⁸⁵. Per quanto riguarda il diabete non tutti gli autori concordano nel ritenere che la presenza di questa patologia ponga *tout-court* il paziente ad alto rischio. Aspetti importanti da considerare sono l'età del paziente, la durata della malattia e la presenza di altri fattori di rischio CV. In un soggetto giovane, il diabete di recente insorgenza non assume il significato di equivalente coronarico^{78,79}. L'American Diabetes Association raccomanda l'uso di statine, indipendentemente dai livelli basali di C-LDL, nel paziente di età >40 anni in presenza

di altri fattori di rischio CV⁸⁶. Il controllo dell'iperglicemia è certamente utile per prevenire le complicanze microvascolari ma per quanto riguarda le complicanze macrovascolari si richiede la riduzione del C-LDL tramite l'uso di statine^{87,88}.

Nei soggetti ad alto rischio l'uso della statina mira al raggiungimento di un livello di C-LDL <100 mg/dl o di C-non HDL <130 mg/dl. Evidenze epidemiologiche e RCT indicano "ottimale" un target di C-LDL <100 mg/dl⁷⁹. Il C-non HDL viene ritenuto da alcuni esperti il parametro che meglio si correla, in prevenzione primaria, con il rischio di ASCVD^{37,89}. Si sottolinea inoltre l'opportunità di agire fortemente su tutti i fattori di rischio modificabili come la dieta inappropriata, il fumo di sigaretta, la sedentarietà, l'obesità, l'ipertensione arteriosa al fine di utilizzare un minor dosaggio di statina.

Sono a rischio moderatamente alto i soggetti con un rischio a lungo termine compreso tra il 30-44% prima degli 80 anni e i soggetti affetti da diabete mellito di tipo 1 o 2 senza altri fattori di rischio CV, quelli con insufficienza renale cronica (IRC) e quelli portatori di sindrome metabolica. Per loro si raccomanda l'uso della statina in associazione con un controllo intensivo dei fattori di rischio modificabili. La riduzione del filtrato glomerulare (GFR) correla con un progressivo aumento del rischio di IMA. Con un GFR <45 ml/min/1.73 m² il rischio di IMA è maggiore del rischio attribuibile al diabete per cui, secondo alcuni autori, l'IRC dovrebbe essere considerata, alla stregua del diabete mellito, un equivalente coronarico⁹⁰. Nello studio SHARP (Study of Heart

Tabella 3. Consigli terapeutici dell'International Atherosclerosis Society per soggetti con diversi livelli di rischio per malattia cardiovascolare aterosclerotica⁷⁹.

Rischio	Rischio a lungo termine per ASCVD entro gli 80 anni di età ^a	Terapia	Target di C-LDL (target di C-non HDL)
Alto	$\geq 45\%$ o Ipercolesterolemia familiare Diabete mellito + altri fattori di rischio CV	Ipolipemizzanti indicati + MLT ^b	<100 mg/dl (<130 mg/dl)
Moderatamente alto	30-44% o Diabete mellito IRC Sindrome metabolica	MLT ^b + ipolipemizzanti raccomandati ^c	<100 mg/dl (<130 mg/dl)
Medio	15-29%	MLT + ipolipemizzanti opzionabili ^d	<130 mg/dl (<160 mg/dl)
Basso	$<15\%$	Raccomandazioni per uno stile di vita salutare	<130 mg/dl (<160 mg/dl)

ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica (coronaropatia, ictus ischemico e altre malattie vascolari su base aterosclerotica); C-LDL, colesterolo LDL; C-non HDL, colesterolo non HDL; CV, cardiovascolare; MLT, controllo intensivo dei fattori di rischio modificabili [(grassi nella dieta $<20-30\%$ delle calorie totali, grassi saturi $<7\%$, grassi trans $<1\%$; colesterolo <200 mg/die). Aumentare l'assunzione di grassi mono e polinsaturi, di frutta, di verdura e di alimenti ricchi in fibra. Limitare il consumo di sodio, di carboidrati semplici e di alcool. Possibili integrazioni dietetiche con steroli/stanoli vegetali (2 g/die) e/o fibra alimentare (10-25 g/die). Ridurre l'apporto calorico con un target desiderabile di indice di massa corporea <25 kg/m² e di circonferenza alla vita <94 cm nell'uomo e <80 cm nella donna; nel soggetto obeso è raccomandabile una riduzione di almeno il 10% del peso corporeo. Svolgere attività fisica aerobica di intensità moderata (40-75% della capacità aerobica), 30-60 min al giorno, per 5-7 giorni alla settimana. Non fumare]; IRC, insufficienza renale cronica.

^a il rischio a lungo termine può essere valutato con diversi algoritmi come il QRISK (www.qrisk.org/lifetime, Figura 3) o il Lloyd-Jones/Framingham che richiede l'introduzione di un fattore di correzione che tiene conto del paese di provenienza del soggetto in esame. Per l'Italia il fattore di correzione è pari a 0.37.

^b il controllo intensivo dei fattori di rischio modificabili consente l'impiego di una dose minore di statina, perché riduce il colesterolo basale e il contributo aterogeno degli altri fattori di rischio CV.

^c la terapia con statine in soggetti con questo rischio può comportare un onere economico non sostenibile in alcuni paesi.

^d la terapia con statine va riservata ai soggetti che, nonostante il controllo intensivo dei fattori di rischio modificabili, mantengono un profilo lipidico marcatamente aterogeno.

DISLIPIDEMIA E STATINE

And Renal Protection), in pazienti portatori di IRC con un GFR <60 ml/min/1.73 m², in trattamento con 20 mg di simvastatina + 10 mg di ezetimibe, il calo di 0.85 mmol/l di C-LDL ha comportato nell'arco di 5 anni la riduzione del 17% di eventi coronarici maggiori, cioè IMA, morte coronarica, rivascolarizzazione coronarica e ictus ischemico⁹¹. Nessun RCT tuttavia ha dimostrato che l'uso di statine migliora il filtrato glomerulare. È stata messa in discussione da recenti metanalisi l'efficacia delle statine nei pazienti con IRC terminale, che spesso muoiono per scompenso cardiaco o per disturbi del ritmo cardiaco^{92,93}. L'indicazione dell'impiego di statine nei pazienti in dialisi rimane pertanto *sub judice*^{65,92}. La sindrome metabolica, che si associa ad un raddoppio del rischio di ASCVD^{94,95}, può essere efficacemente controllata con modificazioni delle abitudini di vita^{96,97}. Alcuni autori considerano equivalenti coronarici anche l'insufficienza cardiaca, le malattie autoimmuni come l'artrite reumatoide e il lupus eritematoso sistemico, l'infezione da HIV e il trapianto d'organo in trattamento con immunosoppressori^{18,78}. Mancano tuttavia RCT che dimostrino l'efficacia dell'impiego di statina nel prevenire la ASCVD in questi pazienti⁶⁵.

Nei soggetti a rischio moderatamente alto si consigliano un target di C-LDL o di C-non HDL analoghi a quelli suggeriti per i pazienti ad alto rischio. Si ritiene inoltre che l'uso delle statine in questi pazienti possa comportare un onere economico non sostenibile per alcuni paesi.

Sono a rischio medio i soggetti con un rischio a lungo termine compreso tra 15-29% entro gli 80 anni. Per loro è consigliato un target di C-LDL <130 mg/dl o di C-non HDL <160 mg/dl da conseguire primariamente con un controllo intensivo dei fattori di rischio modificabili. In questi soggetti l'impiego di statina rappresenta un'opzione terapeutica quando è presente un marcato profilo aterogeno cioè nei soggetti in cui, nonostante i provvedimenti non farmacologici, il C-LDL permane >190 mg/dl oppure nei soggetti con C-LDL compreso tra 130-190 mg/dl in presenza di altri biomarker dell'aterosclerosi quali un rapporto ApoB/ApoA1 aumentato, un alto livello di lipoproteina(a), un aumento della proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-PCR) o la positività di reperti strumentali significativi di un danno vascolare. Il livello di ApoB esprime la quantità di lipoproteine in circolo potenzialmente aterogene⁷⁸ mentre l'ApoA1 è la principale proteina strutturale delle HDL dotata di proprietà antiossidanti e antinfiammatorie⁵. Il rapporto ApoB/ApoA1 rappresenta, secondo alcuni autori, il più significativo marker lipidico di rischio di IMA: il rischio aumenta progressivamente al di sopra di un rapporto di 0.6 nella donna e di 0.7 nell'uomo indipendentemente dall'etnia e dall'età del paziente⁹⁸⁻¹⁰⁰. In uno studio condotto su una popolazione anziana, di età compresa fra 85-100 anni, portatrice di un polimorfismo del gene della CETP, un basso rapporto ApoB/ApoA1 si associa alla presenza in circolo di "buoyant LDL", cioè di LDL meno dense e più grandi che flottano all'analisi di ultracentrifuga. Questo assetto lipoproteico correla con una bassa prevalenza di aterosclerosi e di eventi CV¹⁰¹. La prevalenza in circolo di LDL patogene, dense e piccole giustifica, secondo Morley¹⁰², il trattamento farmacologico dell'ipercolesterolemia anche nei soggetti molto anziani.

La lipoproteina(a), che è una lipoproteina i cui livelli sono geneticamente determinati e non subiscono significative variazioni nel corso della vita, rappresenta un fattore di rischio indipendente per ASCVD¹⁰³⁻¹⁰⁵. Il rischio di CHD aumenta al di sopra di una concentrazione di 30 mg/dl ed è 3-4 volte superiore al normale quando la concentrazione è >120 mg/dl¹⁰⁶.

La hs-PCR, cioè la PCR determinata con un test ad alta sensibilità, è un biomarker infiammatorio dell'aterosclerosi e i suoi livelli correlano con la ASCVD¹⁰⁷. Nello studio JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary Prevention: an International Trial Evaluating Rosuvastatin), la somministrazione di 20 mg di rosuvastatina in soggetti con C-LDL <130 mg/dl e con valori di hs-PCR ≥0.2 mg/dl si associa ad una riduzione significativa dell'incidenza cumulativa di eventi CV (IMA non fatale, ictus non fatale, ricovero per angina o rivascolarizzazione, morte CV) nell'arco di circa 2 anni. Esiste una correlazione continua tra riduzione degli eventi CV e riduzione del C-LDL, correlazione che risulta ancora più significativa in presenza di una concomitante riduzione dei livelli di hs-PCR¹⁰⁸. Secondo alcuni autori il livello di hs-PCR potrebbe rappresentare l'elemento determinante per l'uso di statine nei pazienti con rischio medio^{79,109}.

Nei soggetti a rischio medio la valutazione dello spessore intima-media delle carotidi, dell'indice pressorio caviglia-braccio e del contenuto di calcio delle coronarie forniscono utili informazioni sulla presenza di aterosclerosi subclinica^{78,110-112}. La presenza di aterosclerosi subclinica, secondo il NCEP, giustifica il trattamento farmacologico dell'ipercolesterolemia anche nell'anziano⁸.

Sono a basso rischio i soggetti con un rischio a lungo termine <15% entro gli 80 anni. Per loro è sufficiente fornire consigli utili per una dieta che privilegi l'uso di acidi grassi mono e polinsaturi, ricca di fibre alimentari e con scarso contenuto di sale, alcool e bevande zuccherine. Si consiglia inoltre l'astensione dal fumo e l'attività fisica¹¹³. I target di C-LDL o di C-non HDL sono uguali a quelli suggeriti per i soggetti a rischio medio.

Una cura personalizzata deve tener conto anche della tolleranza e della sicurezza del farmaco prescritto perché tali aspetti condizionano l'aderenza alla terapia a lungo termine del paziente^{114,115}.

Secondo Ebrahim et al.¹¹⁶ il paziente in trattamento deve assumere la statina ogni giorno per una durata che tenga conto della sua speranza di vita. Si stima che un paziente su due interrompa la terapia con statine entro 1 anno dalla prescrizione e che tra gli ultrasessantacinquenni solo uno su quattro segua ancora la terapia dopo 2 anni dall'inizio del trattamento¹¹⁷.

Le statine sono ritenute farmaci sicuri e ben tollerati. Non esiste un nesso di causalità tra uso di statine e incidenza del cancro^{118,119}. Negli RCT l'incidenza dell'epatotossicità è di circa l'1.4%, quella della miopatia dell'1.5-3%, quella della rabdomiolisi dello 0.01%¹²⁰⁻¹²². La mialgia, che è la più frequente causa di interruzione del trattamento, si osserva nel 10-15% dei pazienti^{123,124}. In termini di costo-beneficio, su 1000 pazienti-anno trattati, si devono mettere in conto circa 5 eventi avversi a livello epatico o muscolare (NNH - *number needed to harm* = 197) per prevenire 37 eventi CV¹²¹. Nella pratica clinica si ritiene tuttavia che l'incidenza degli effetti indesiderati sia superiore a quella riportata nei trial clinici. Uno studio prospettico su pazienti ambulatoriali ha rilevato un aumento di 3-6 volte del rischio di miopatia in pazienti trattati con statine rispetto a pazienti non trattati¹²⁵. Le statine rappresentano la più frequente causa iatrogena di miopatia tossica¹²⁶.

È noto inoltre che il rischio della comparsa di effetti indesiderati correla non tanto con il grado di riduzione del C-LDL quanto piuttosto con la dose somministrata di statina^{127,128}. Recenti metanalisi evidenziano come un trattamento con alte dosi di statina si associ ad un aumentato rischio di insorgenza di diabete¹²⁹ e di ricoveri ospedalieri per IRC¹³⁰. Anche le caratteristiche farmacologiche della molecola utilizzata (Tabella 4), cioè

Tabella 4. Caratteristiche farmacologiche delle statine.

	Lovastatina	Pravastatina	Simvastatina	Fluvastatina	Atorvastatina	Rosuvastatina	Pitavastatina
CYP450 isoenzima ^a	CYP3A4	Nessuno ^b	CYP3A4 (maggiore) CYP3A5	CYP2C9 CYP3A4 (minore)	CYP3A4	CYP2C9 (<10%) CYP2C19 (minore)	Glucuronidazione ^c CYP2C19 (minore) CYP3A4 (minore)
Biodisponibilità (%)	<5	18	<5	19-29	12	20	51
Assorbimento (%)	30	34	60-80	98	30	Rapido	50
Lipofilia	Sì	No	Sì	Sì	Sì	No	Sì
Emivita (h)	2.9	1.3-2.8	2-3	0.5-2.3	15-30	15-30	8-12
Escrezione urinaria (%)	10	20	13	5	2	10	15
Escrezione fecale (%)	83	70	58	95	98	90	79

CYP450, citocromo P450.

^a isoenzimi del CYP450 coinvolti nel metabolismo della statina.

^b la pravastatina è metabolizzata per solfatazione.

^c la pitavastatina è metabolizzata principalmente per UGT glucuronidazione.

Modificata da Harper e Jacobson¹³¹.

il suo grado di liposolubilità e il metabolismo epatico a cui è sottoposta, in particolare l'interazione con gli isoenzimi del citocromo P450, condizionano la comparsa di eventi avversi, specie nei pazienti con polipatologia che sono in trattamento con più farmaci^{124,131}.

Prima di prescrivere la statina è opportuno richiedere al paziente di eseguire, oltre ad un profilo lipidico (colesterolo totale, C-LDL, C-HDL, trigliceridi), un controllo della glicemia, degli indici di funzionalità renale, delle transaminasi, delle creatinfosfochinasi e dell'ormone tireotropo. È indicato un controllo delle transaminasi entro 3 mesi e dopo 1 anno dall'inizio della terapia, mentre il controllo delle creatinfosfochinasi è indicato in presenza di sintomi muscolari^{8,116}. Le Figure 4 e 5 propongono un diagramma pratico di valutazione in caso di sospetta tossicità epatica o muscolare.

In Italia il 40% della mortalità totale è dovuta a malattie del sistema circolatorio determinate in gran parte dall'aterosclerosi. Prevenire e curare la malattia CV è un imperativo per la medicina, specie alla luce dell'invecchiamento della popo-

lazione. Lo studio dell'aterosclerosi e le strategie per contrastare la ASCVD sono in continua evoluzione. Tutti gli esperti internazionali sottolineano la necessità di abbassare il C-LDL e raccomandano abitudini di vita appropriate per proteggere il cuore e il circolo. Le modalità di approccio per una terapia efficace sono diverse. Le linee guida possono aiutare ad affrontare la sfida ma non si sostituiscono al parere del medico perché il buon medico è quello che sa associare l'esperienza clinica personale con le migliori evidenze scientifiche disponibili.

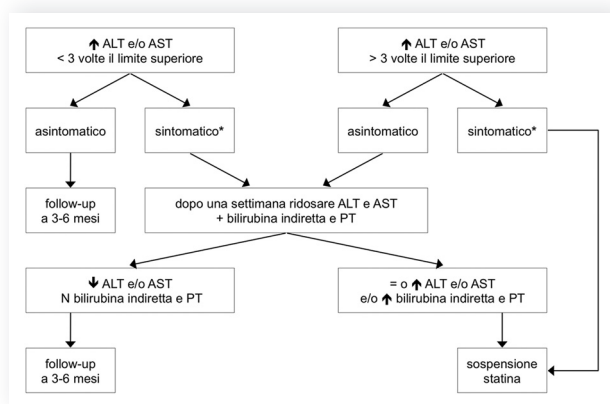


Figura 4. Diagramma per la valutazione dell'epatotossicità nei pazienti in terapia con statina.

ALT, alanino aminotransferasi; AST, aspartato aminotransferasi; N, normale; PT, tempo di protrombina; ↑, aumento; ↓, diminuzione; =, stabile.

* soggetti con sintomi e/o segni di potenziale epatotossicità (malessere, astenia, letargia, ittero, epatomegalia).

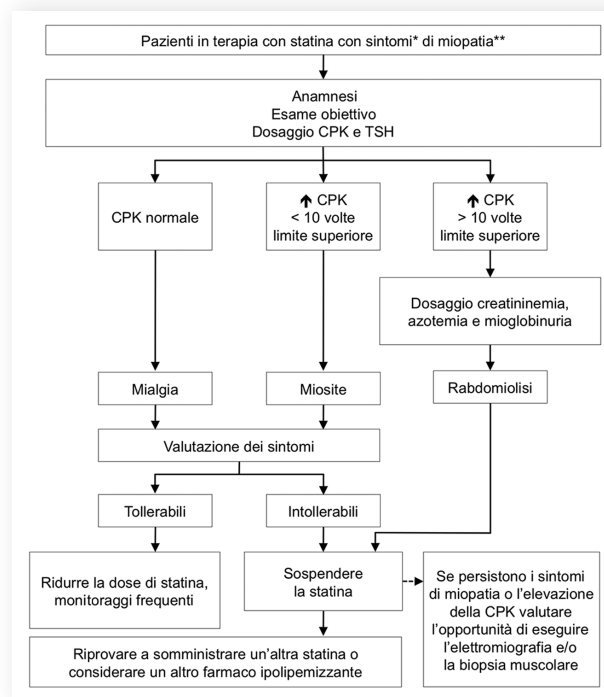


Figura 5. Diagramma per la valutazione della miopatia nei pazienti in terapia con statina.

CPK, creatinfosfochinasi; TSH, ormone tireotropo.

* dolore, tensione, debolezza, esauribilità muscolare, crampi notturni, dolore tendineo.

** mialgia, miosite, rabdomioli o aumento delle CPK.

RIASSUNTO

La malattia cardiovascolare su base aterosclerotica (*atherosclerotic cardiovascular disease*, ASCVD) rappresenta la prima causa di morte e la principale causa di disabilità non solo nei paesi ad alto grado di sviluppo socio-economico ma anche in quelli a basso-medio reddito.

Lo studio del processo dell'aterosclerosi e le strategie per contrastare la ASCVD sono in continua evoluzione. Tutte le strategie sottolineano la necessità di abbassare il colesterolo LDL attraverso uno

stile di vita appropriato e l'uso di farmaci ipolipemizzanti, in particolare le statine. Varia la modalità di approccio.

Le statine sono raccomandate in prevenzione secondaria. Il loro impiego in prevenzione primaria è invece tuttora motivo di discussione. Le linee guida fornite dagli esperti rappresentano un punto di riferimento per la pratica clinica ma, come dice il National Cholesterol Education Program (NCEP), non si sostituiscono al parere del medico.

Parole chiave. Aterosclerosi; Dislipidemia; Ipercolesterolemia; Statine.

BIBLIOGRAFIA

- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: World Health Organization, 2011. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789240686458_eng.pdf [accessed March 19, 2014].
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-74.
- Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet* 2003;362:717-31.
- Natarajan P, Ray KK, Cannon CP. High-density lipoprotein and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1283-99.
- Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation* 1989;79:8-15.
- Glueck CJ, Fallat RW, Millett F, Gartsche P, Elston RC, Go RC. Familial hyperalphalipoproteinemia: studies in eighteen kindreds. *Metabolism* 1975;24:1243-65.
- 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* 2002;106:3143-421.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
- Estesa metanalisi di trial clinici randomizzati e controllati con statine che evidenzia il beneficio derivante dalla riduzione di 1 mmol/l di colesterolo LDL sulla morbilità cardiovascolare e sulla mortalità totale in prevenzione primaria e secondaria.
- Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, et al. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 2009;338:b92.
- Sirtori R, Mombelli G. Cholesteryl ester transfer protein antagonism by drugs - a poor choice. *Clin Chem* 2010;56:1550-3.
- Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2089-99.
- Cannon CP. High-density lipoprotein cholesterol as the Holy grail. *JAMA* 2011;306:2153-5.
- Sirtori CR. Investigational CETP antagonists for hyperlipidemia and atherosclerosis prevention. *Expert Opin Investig Drugs* 2011;20:1543-54.
- Nicholls SJ, Tuzcu M, Sipahi I, et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007;297:499-508.
- Ylä-Herttua S, Bentzon JF, Daemen M, et al. Stabilisation of atherosclerotic plaques. Position paper of the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology. *Thromb Haemostasis* 2011;106:1-19.
- Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, et al. **AHA/ACC secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update. A guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2011;124:2458-73.**
- Impiego dei farmaci ipolipemizzanti in prevenzione secondaria secondo le linee guida AHA/ACC 2011.
- Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011;217:3-46.
- Linee guida europee 2011 per il trattamento delle dislipidemie in prevenzione primaria e secondaria.
- Rahilly-Tierney CR, Lawler EV, Scranton RE, Gaziano JM. Cardiovascular benefit magnitude of low-density lipoprotein cholesterol reduction. A comparison of subgroups by age. *Circulation* 2009;120:1491-7.
- Gränsbo K, Melander O, Wallentin L, et al. Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-myocardial infarction patients receiving statin treatment. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1362-9.
- Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJ, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients. A hierarchical Bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:37-45.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, et al.; Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:3215-22.
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al.; PROSPER Study Group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
- European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457-507.
- Brott TG, Halperin JL, Abarra S, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guidelines on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guideline, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention,

- Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *Circulation* 2011;124:e54-e130.
27. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al.; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-59.
28. Cheung BM, Lam KS. Is intensive LDL-cholesterol lowering beneficial and safe? *Lancet* 2010;376:1622-4.
29. LaRosa JC, Grundy SM, Kastelein JJ, Kostis JB, Greten H; Treating to New Targets (TNT) Steering Committee and Investigators. Safety and efficacy of atorvastatin-induced very low-density lipoprotein cholesterol levels in patients with coronary heart disease (a post hoc analysis of the treating to new targets [TNT] study). *Am J Cardiol* 2007;100:747-52.
30. Cannon CP, Steimberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:438-45.
31. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:139-51.
32. Bersot TP. Chapter 31. Drug therapy for hypercholesterolemia and dyslipidemia. In: Knollmann BC, ed. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th edition. New York, NY: McGraw-Hill, 2011. <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?alD=16669341> [accessed March 19, 2014].
33. Cuchel M, Meagher EA, 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 hypercholesterolemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013;381:40-6.
34. McGowan MP, Tardif JC, Ceska R et al. Randomized, placebo-controlled trial of mipomersen in patients with severe hypercholesterolemia receiving maximally tolerated lipid-lowering therapy. *PLoS One* 2012;7:e49006.
35. Stein EA, Gipe D, Bergeron J, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:29-36.
36. Roth EM, McKennedy JM, Hanotin C, Asset G, Stein EA. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2012;367:1891-900.
37. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins. *JAMA* 2012;307:1302-9.
38. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988;260:1917-21.
39. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:2292-333.
40. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al.; AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-67.
41. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J* 2013;34:1279-91.
42. Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875-84.
43. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al.; Lipid Intervention Study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-8.
44. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-55.
45. Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, Seo HG; Korean Meta-Analysis Study Group. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:686-94.
46. Rizos EC, Nitzani EE, Bika E, Kostapoulos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of cardiovascular disease events. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308:1024-33.
47. Casula M, Soranna D, Catapano AL, Corrao G. Long-term effect of high dose omega-3 fatty acid supplementation for secondary prevention of cardiovascular outcomes: a meta-analysis of randomized, double blind, placebo controlled trials. *Atheroscler Suppl* 2013;14:243-51.
48. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. The Expert Panel. *Arch Intern Med* 1988;148:36-69.
49. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
50. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* 2008;31:811-22.
51. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635-701.
52. Donner-Banzhoff N, Sönnichsen A. Strategies for prescribing statins. *BMJ* 2008;336:288-9.
53. Gaziano JM, Gaziano TA. Simplifying the approach to the management of dyslipidemia. *JAMA* 2009;302:2148-9.
54. Hayward RA, Hofer TP, Vijan S. Narrative review: lack of evidence for recommended low-density lipoprotein treatment targets: a solvable problem. *Ann Intern Med* 2006;145:520-30.
55. Hayward RA, Krumholz HM, Zulman DM, Timbie JW, Vijan S. Optimizing statin treatment for primary prevention of coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2010;152:69-77.
56. Lonn E, Bosch J, Teo KK, Pais P, Xavier D, Yusuf S. The poly pill in the prevention of cardiovascular diseases: key concepts, current status, challenges, and future directions. *Circulation* 2010;122:2078-88.
57. Thom S, Poulter N, Field J, et al.; UMPIRE Collaborative Group. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:918-29.
58. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al.; 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;380:581-90.
59. Lazar LD, Pletcher MJ, Coxson PG, Bibbins-Domingo K, Goldman L. Cost-effectiveness of statin therapy for primary prevention in a low-cost era. *Circulation* 2011;124:146-53.
60. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013 Nov 7 [Epub ahead of print].

Un approccio pragmatico nella prevenzione e nel trattamento della malattia cardiovascolare aterosclerotica con statine senza target prestabiliti di colesterolo LDL.

- 61.** Keaney JF Jr, Curfman GD, Jarcho JA. A pragmatic view of the new cholesterol treatment guidelines. *N Engl J Med* 2014; 370:275-8.
- 62.** Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 338:b2376.
- 63.** Redberg RF, Katz MH. Healthy men should not take statins. *JAMA* 2012;307: 1491-2.
- 64.** Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(1):CD004816.
- 65.** Ridker PM, Wilson WF. A trial-based approach to statin guidelines. *JAMA* 2013; 310:1123-4.
- 66.** McCarthy M. New US prevention guidelines focus on overall risk of cardiovascular disease. *BMJ* 2013;347:f6858.
- 67.** Robinson J G. Accumulating evidence for statins in primary prevention. *JAMA* 2013;310:2405-6.
- 68.** Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, et al. 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; 170:1024-31.
- 69.** Ferreira-Gonzales I, Busse JW, Heels-Ansdell D, et al. Problems with use of composite end points in cardiovascular trials: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2007;334:786.
- 70.** Abramson JD, Rosenberg HG, Jewell N, Wright JM. Should people at low risk of cardiovascular disease take a statin? *BMJ* 2013;347:f6123.
- 71.** Curb JD, Abbott RD, Rodriguez BL, et al. Prospective association between low and high total and low-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in elderly men. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1975-80.
- 72.** Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al.; Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370:1829-39.
- 73.** Goldstein JL, Hazzard WR, Schrott HG, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease. I. Lipid levels in 500 survivors of myocardial infarction. *J Clin Invest* 1973;52:1533-43.
- 74.** Gordon DJ, Rifkind BM. Treating high blood cholesterol in the older patient. *Am J Cardiol* 1989;63:48H-52H.
- 75.** Newson RS, Felix JF, Heeringa J, Hofman A, Witteman JC, Tiemeier H. Association between serum cholesterol and noncardiovascular mortality in older age. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:1779-85.
- 76.** Mangin D, Sweeney K, Heath I. Preventive health care in older people needs rethinking. *BMJ* 2007;335:285-7.
- 77.** Abramson J, Wright J. Are lipid guidelines evidence-based? *Lancet* 2007;369: 168-9.
- 78.** Martin SS, Metkus TS, Horne A, et al. Waiting for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel IV Guidelines, and in meantime, some challenges and recommendations. *Am J Cardiol* 2012;110:307-13.
- 79. International Atherosclerosis Society. An International Atherosclerosis Society position paper: global recommendations for the management of dyslipidemia. Full report. http://www.athero.org/download/IASPPGuidelines_FullReport_2.pdf [accessed march 19, 2014].** **La terapia con statine nella prevenzione e nel trattamento della malattia cardiovascolare aterosclerotica richiede un approccio personalizzato.**
- 80.** Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999;353:89-92.
- 81.** Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006;113:791-8.
- 82.** Berry JD, Dyer A, Cai X, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2012;366:321-9.
- 83.** Berry JD, Liu K, Folsom AR, et al. Prevalence and progression of subclinical atherosclerosis in younger adults with low short-term but high lifetime estimated risk for cardiovascular disease: the coronary artery risk development in young adults study and multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation* 2009;119:382-9.
- 84.** DeMott K, Nherera L, Shaw EJ, et al. Clinical guidelines and evidence review for familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners, 2008. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12048/41700/41700.pdf> [accessed March 19, 2014].
- 85.** Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011;128(Suppl 5):S213-56.
- 86.** American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2010. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl 1):S11-61.
- 87.** Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis. *Endocr Pract* 2012;18:269-93.
- 88.** Mitka M. New drugs improve glycemic control in type 2 diabetes, but improving heart health remains elusive. *JAMA* 2013; 310:1435-6.
- 89.** Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302:1993-2000.
- 90.** Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* 2012;380:807-14.
- 91.** Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al.; SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-92.
- 92.** Baryliski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, et al.; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy - a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21 295 participants. *Pharmacol Res* 2013; 72:35-44.
- 93.** Hou W, Lv J, Perkovic V, et al. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2013;34:1807-17.
- 94.** Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:403-14.
- 95.** Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113-32.
- 96.** Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;142:611-9.
- 97.** Goldberg RB, Mather K. Targeting the consequences of the metabolic syndrome in the Diabetes Prevention Program. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:2077-90.
- 98.** McQueen MJ, Hawken S, Wang X, et al.; INTERHEART Study Investigators. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet* 2008;372:224-33.
- 99.** Walldius G, Jungner I. The apoB/ApoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy - a review of the evidence. *J Intern Med* 2006;259:493-519.

- 100.** O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al.; INTERSTROKE Investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376:112-23.
- 101.** Vergani C, Lucchi T, Caloni M, et al. I405V polymorphism of the cholesteryl ester transfer protein (CETP) gene in young and very old people. *Arch Gerontol Geriatr* 2006;43:213-21.
- 102.** Morley JE. The cholesterol conundrum. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:1955-6.
- 103.** Bennet A, Di Angelantonio E, Erqou S, et al. Lipoprotein(a) levels and risk of future coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2008;168:598-608.
- 104.** Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009;302:412-23.
- 105.** Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010; 31:2844-53.
- 106.** Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population. The Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2008;117:176-84.
- 107.** Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
- 108.** Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al.; JUPITER Trial Study Group. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009;373:1175-82.
- 109.** Wilson PW, Pencina M, Jacques P, Selhub J, D'Agostino R Sr, O'Donnell CJ. C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:92-7.
- 110.** Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guideline. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:e50-103.
- 111.** Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, et al.; Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle brachial index combined with Framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:197-208.
- 112.** Grundy SM. Use of emerging lipoprotein risk factors in assessment of cardiovascular risk. *JAMA* 2012;307:2540-41.
- 113.** Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, et al.; American Heart Association Nutrition Committee. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006;114:82-96.
- 114.** Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, et al. Discontinuation of statins in routine care setting: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013;158:526-34.
- 115.** Wei MY, Ito MK, Cohen JD, Brinton EA, Jacobson TA. Predictors of statin adherence, switching and discontinuation in the USAGE survey: understanding the use of statins in America and gaps in patient education. *J Clin Lipidol* 2013;7:472-83.
- 116.** Ebrahim S, Taylor FC, Brindle P. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *BMJ* 2014;348:g280.
- 117.** Maningat P, Gordon BR, Breslow JL. How do we improve patient compliance and adherence to long-term statin therapy? *Curr Atheroscler Rep* 2013;15:291.
- 118.** Kohli P, Cannon CP. Statins and safety: can we finally be reassured? *Lancet* 2011; 378:1980-1.
- 119.** LaRosa JC, Pedersen TR, Somaratne R, Wasserman SM. Safety and effect of very low levels of low-density lipoprotein cholesterol on cardiovascular events. *Am J Cardiol* 2013;111:1221-9.
- 120.** Kashani A, Phillips CO, Foody JM, et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation* 2006;114:2788-97.
- 121.** Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, Tataronis GR. Statin-related adverse events: a meta-analysis. *Clin Ther* 2006;28:26-35.
- 122.** Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007;370:1781-90.
- 123.** Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients - the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:403-14.
- 124.** Abd TT, Jacobson TA. Statin-induced myopathy: a review and update. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10:373-87.
- 125.** Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *BMJ* 2010;340:c2197.
- 126.** Mastaglia FL, Needham M. Update on toxic myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012;12:54-61.
- 127.** Alsheikh-Ali AA, Maddukuri PV, Han H, Karas RH. Effect of the magnitude of lipid lowering on risk of elevated liver enzymes, rhabdomyolysis, and cancer: insights from large randomized statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:409-18.
- 128.** Silva M, Matthews ML, Jarvis C, et al. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. *Clin Ther* 2007;29:253-60.
- 129.** Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305: 2556-64.
- 130.** Dormuth CR, Hemmegarn BR, Pateron JM, et al. Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ* 2013;346:f880.
- 131.** Harper CR, Jacobson TA. The broad spectrum of statin myopathy: from myalgia to rhabdomyolysis. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18:401-8.