

# Studi osservazionali Valore prognostico delle lipoproteine ad alta densità nella corsia cardiologica

Tiziana Sampietro, Federico Bigazzi\*<sup>§</sup>, Beatrice Dal Pino, Patrizia Landi\*, Mariarita Puntoni, Fabrizio Minichilli\*, Fabrizio Bianchi\*, Elisabetta Chella<sup>§</sup>, Clara Carpeggiani\*\*\*, Alberto Bionda<sup>§</sup>

Laboratorio Dislipidemie e Aterosclerosi, \*Sezione di Statistica, \*\*Unità di Cardiologia, Istituto di Fisiologia Clinica del CNR, <sup>§</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi, Pisa

**Key words:**  
Atherosclerosis;  
Coronary artery disease;  
High-density lipoproteins.

**Background.** Clinical and epidemiological studies have shown an inverse and independent association between high-density lipoproteins (HDL) and risk of developing coronary artery disease. The aim of this study was to estimate the prevalence of the phenotype characterized by low HDL values and to assess the impact of HDL plasma levels on the prognosis of patients hospitalized in the cardiologic unit of our Institute, during 30 months of follow-up.

**Methods.** Between February 1999 and February 2002, 1169 patients (778 men and 391 women) who had undergone hospitalization, were enrolled in a cardiovascular registry. The lipid profile was evaluated for all patients; a subgroup (n = 626) underwent coronary angiography. Patients were followed up for a mean period of 30 months, during which the frequency of revascularization procedures (coronary angioplasty or bypass), myocardial infarction and death were recorded.

**Results.** Nearly half of the subjects (45%, of which 77% men) showed HDL values < 40 mg/dl, and 25% of the population (80% men) were characterized by extremely reduced HDL concentrations ( $\leq 35$  mg/dl). Patients with coronary atherosclerosis showed HDL levels lower than those of subjects with negative angiography ( $41.0 \pm 10.8$  vs  $46.6 \pm 10.9$  mg/dl,  $p < 0.0005$ ). An inverse relationship was found between HDL and coronary artery disease: the risk of developing the illness decreased by 4% for each increase of 1 mg/dl in HDL ( $p < 0.005$ ); in males < 60 years and females < 65 years, the coronary artery disease risk association increased by 3% ( $p < 0.005$ ). The risk of interventions decreased by 2% for each increase of 1 mg/dl in HDL ( $p < 0.01$ ), both in the total population and in males < 60 years and females < 65 years. Finally, patients with HDL < 40 mg/dl showed a higher risk of revascularization interventions (+25%,  $p < 0.01$ ) in comparison to the subjects with HDL > 40 mg/dl.

**Conclusions.** This study demonstrates: a) the high prevalence of the phenotype characterized by low plasma concentrations of HDL among patients hospitalized in a cardiologic unit; b) lower HDL values in subjects with coronary atherosclerosis compared to subjects with normal coronary angiography; c) the inverse relationship between HDL and coronary atherosclerosis; d) the prognostic value of HDL as a predictor of surgical revascularization.

(Ital Heart J Suppl 2004; 5 (9): 720-726)

© 2004 CEPI Srl

Ricevuto il 31 marzo 2004; nuova stesura il 24 agosto 2004; accettato il 25 agosto 2004.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Tiziana Sampietro

Laboratorio Dislipidemie e Aterosclerosi  
Istituto di Fisiologia Clinica del CNR  
Via Moruzzi, 1  
56010 Pisa  
E-mail:  
tizisamp@ifc.cnr.it

## Introduzione

La malattia coronarica, la principale causa di morte nei paesi industrializzati, è dovuta, in più della metà dei casi, ad anomalie quali-quantitative dei lipidi plasmatici<sup>1-4</sup>. I risultati di molti studi clinici hanno ampiamente dimostrato come la riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo in soggetti con ipercolesterolemia riduca il rischio di incorrere in futuri eventi cardiovascolari<sup>5-8</sup>.

Oggi sappiamo, tuttavia, che l'anomalia lipidica più frequente nei pazienti con malattia coronarica è rappresentata non dall'ipercolesterolemia, ma dai bassi valori di lipoproteine ad alta densità (HDL): ridotte concentrazioni di HDL ed apolipoproteina

A-I (il maggior costituente proteico delle HDL) sono state identificate come il principale fattore di rischio per eventi coronarici in soggetti con aterosclerosi, e si stima che il 40-50% dei pazienti con infarto del miocardio risultino portatori del fenotipo con bassi valori di HDL<sup>9</sup>.

Già a partire dalla fine degli anni '70, numerosi studi caso-controllo e prospettici hanno mostrato un'associazione inversa ed indipendente tra i livelli di HDL circolanti e la malattia coronarica<sup>1,10-18</sup>. Negli anni '90, l'impiego di modelli animali transgenici ha fornito ulteriori conferme: animali sottoposti a dieta aterogena dimostravano chiaramente come l'infusione ripetuta di HDL omologhe potesse non solo arrestare,

ma addirittura far regredire, le lesioni aortiche precoci<sup>19,20</sup>; risultati analoghi sono stati ottenuti in modelli animali in cui l'iperpressione del gene dell'apolipoproteina A-I umana determinava un aumento dei livelli di HDL plasmatiche e riduceva significativamente l'aterosclerosi, addirittura in presenza di una grave ipercolesterolemia<sup>21-24</sup>. Si ritiene assai probabile che ridotte concentrazioni plasmatiche di HDL possano risultare incapaci di veicolare in modo efficace il colesterolo dai tessuti periferici fino al fegato (inefficienza del cosiddetto "trasporto inverso del colesterolo"), determinando un'alterazione dell'assetto lipidico che si estrinseca nell'accumulo di colesterolo a livello della parete arteriosa. Una simile condizione può verificarsi anche in presenza di una colesterolemia nella norma, in pazienti il cui profilo biomorale non desta particolari allarmi<sup>25</sup>. Dunque, il monitoraggio dei soli livelli di colesterolo totale non è oggi sufficiente per tracciare un quadro soddisfacente del rischio cardiovascolare in relazione alle alterazioni dei lipidi plasmatici.

Scopo dello studio è stato valutare la prevalenza del fenotipo caratterizzato da bassi valori di HDL, in soggetti afferenti presso la corsia cardiologica del nostro Istituto. In accordo con le recenti linee guida redatte dall'NCEP (ATP III)<sup>26</sup>, è stato fissato in 40 mg/dl il cut-off per le concentrazioni plasmatiche di HDL; al di sotto di questa soglia, infatti, si ritiene che nella popolazione generale vi sia un aumentato rischio di sviluppare patologie cardiovascolari.

Un'analisi addizionale è stata riservata ai pazienti costretti al ricovero prematuramente, corrispondenti, nella nostra definizione, agli uomini con età < 60 anni ed alle donne con età < 65 anni.

L'acquisizione del profilo lipidico di ciascun paziente ha costituito il presupposto per poter stimare l'impatto dei livelli plasmatici delle HDL sulla prognosi dei ricoverati durante il periodo di follow-up previsto dallo studio, valutando la frequenza di interventi di rivascolarizzazione (tramite angioplastica o bypass), infarto del miocardio e decessi.

## Materiali e metodi

**Pazienti e follow-up.** Sono stati coinvolti nello studio 1169 pazienti (778 uomini, 391 donne) ammessi consecutivamente presso il reparto di cardiologia del nostro Istituto durante il periodo febbraio 1999-febbraio 2002.

Per tutti i soggetti sono state rilevate le misure antropometriche ed i valori pressori ed è stato valutato il profilo lipidico. È stato prelevato un campione (20 ml) di sangue periferico, poi centrifugato, entro 30 min dal prelievo, a 3000 rpm per 10 min. Le misure relative al colesterolo totale, ai trigliceridi ed alle HDL sono effettuate con metodiche standard automatizzate; le lipoproteine a bassa densità (LDL) sono state calcolate secondo la formula di Friedewald et al.<sup>27</sup>. I dosaggi delle

apolipoproteine A-I, A-II, B, E, lipoproteina(a) sono stati condotti con tecnica nefelometrica (Behring BN 100, Dade Behring, Milano, Italia) su plasma conservato a -80°C.

Al momento del ricovero, tutti i pazienti sono stati sottoposti a procedure diagnostiche convenzionali non invasive; in un sottogruppo di pazienti (n = 626), è stato eseguito un esame angiografico secondo le indicazioni cliniche. I tre principali vasi epicardici sono stati considerati stenotici nel caso in cui il diametro dell'arteria presentasse una riduzione > 50%, corrispondente ad un'ostruzione del lume del 75%; la diagnosi di aterosclerosi coronarica è stata formulata in base al rilievo di almeno una stenosi a carico di un vaso coronarico principale. I soggetti ricoverati sono stati classificati come affetti da malattia cardiovascolare in funzione di almeno uno dei seguenti criteri: rilievo di infarto miocardico acuto o pregresso, interventi di rivascolarizzazione coronarica subiti precedentemente al ricovero, manifestazioni ischemiche a riposo o da sforzo, aterosclerosi coronarica.

Successivamente alla dimissione, il periodo di follow-up ha avuto la durata media di 30 mesi, in questo periodo le informazioni riguardanti il ricorso ad interventi di rivascolarizzazione (angioplastica o bypass), l'insorgenza di infarto del miocardio e le cause di decesso (cardiovascolari e non) sono state ottenute per la riammissione dei pazienti presso la clinica, a seguito di contatti telefonici o visite ambulatoriali periodiche, tramite i certificati di morte.

**Analisi statistica.** Sono stati utilizzati modelli di regressione logistica per il calcolo di odds ratio grezzi ed odds ratio corretti; la correzione è stata effettuata per alcune variabili ritenute di confondimento nello studio della relazione tra HDL e malattia cardiovascolare/aterosclerosi: età, sesso, obesità, fumo, ipertensione e diabete. Inoltre, per la valutazione analitica della differenza tra i tassi relativi al ricorso ad interventi di rivascolarizzazione secondo il cut-off per le HDL di 40 mg/dl, è stata implementata un'analisi della sopravvivenza che ha previsto l'utilizzo sia dello stimatore di Kaplan-Meier, sia della regressione multivariata a rischi proporzionali di Cox (fattori di correzione: età, sesso, obesità, fumo, ipertensione e diabete). I modelli sono stati realizzati tramite il pacchetto statistico STATA 8 (Stata Corp., College Station, TX, USA).

## Risultati

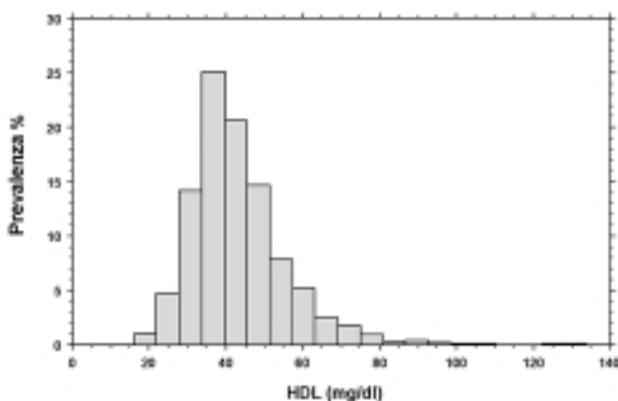
**Analisi descrittiva.** La popolazione studiata è risultata caratterizzata da un'evidente prevalenza del sesso maschile (66.6%, 778/1169), gruppo nel quale si è riscontrata un'età media più bassa rispetto a quella delle donne (66 ± 12 vs 69 ± 13 anni, p < 0.0001). In tabella I sono riportati il profilo lipidico, la prevalenza di malattia cardiovascolare e di aterosclerosi coronarica

**Tabella I.** Caratteristiche di base e profilo lipidico dei pazienti coinvolti nello studio.

	Uomini (n=778)	Donne (n=391)	Totale (n=1169)
Età (anni)	66 ± 12 (16-96)	69 ± 13 (15-94)	67 ± 13 (15-96)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.0 ± 3.7	27.0 ± 5.5	27.0 ± 4.3
BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> (%)	19.9	25.0	21.3
Colesterolo totale (mg/dl)	184.2 ± 43.4	193.6 ± 43.0	187.3 ± 43.5
HDL (mg/dl)	41.0 ± 12.2	47.7 ± 13.3	43.2 ± 12.9
LDL (mg/dl)	118.9 ± 38.2	123.1 ± 37.0	120.3 ± 37.8
Apolipoproteina A-I (mg/dl)	126.9 ± 27.9	141.6 ± 32.1	131.8 ± 30.5
Apolipoproteina B (mg/dl)	104.5 ± 26.5	105.0 ± 26.0	104.6 ± 26.3
Lipoproteina(a)* (mg/dl)	16.5 (9.6-239.6)	12.9 (9.6-186.5)	14.4 (9.6-239.6)
Trigliceridi (mg/dl)	121.7 ± 80.9	113.0 ± 60.7	118.8 ± 74.9
Fumo (%)	47.7	14.6	36.6
Malattia cardiovascolare (%)	73.4	26.6	62.0
Aterosclerosi coronarica** (%)	65.9	34.1	83.9
Diabete (%)	16.3	18.7	17.1
Ipertensione (%)	46.3	48.8	46.1
Decessi*** (%)	64.9	35.1	15.8

BMI = indice di massa corporea. \* mediana; \*\* all'esame angiografico; \*\*\* verificatisi durante il follow-up.

nel totale della popolazione studiata e nella sua stratificazione per sesso; le altre diagnosi, in ordine di numerosità, hanno riguardato casi di aritmie, ipertensione, diabete, obesità, valvulopatie, embolie e cardiomiopatia dilatativa. Al momento del ricovero, la concentrazione media di LDL (120.3 ± 7.8 mg/dl) è risultata superiore al cut-off indicato dalle più recenti linee guida (LDL < 100 mg/dl) nel 68% dei pazienti. In figura 1 è riportata la distribuzione di frequenza delle concentrazioni di HDL nella popolazione studiata, quasi la metà dei soggetti (45%, di cui 77% uomini) presentava valori di HDL < 40 mg/dl, inoltre, ben il 25% del nostro campione (più del doppio della prevalenza riscontrabile nella popolazione generale) è risultato portatore del fenotipo caratterizzato da concentrazioni estremamente ridotte di HDL (≤ 35 mg/dl), condizione definita ipoalfalipoproteinemia che, come noto, predispone precocemente allo sviluppo di aterosclerosi coronarica<sup>4,28</sup>.



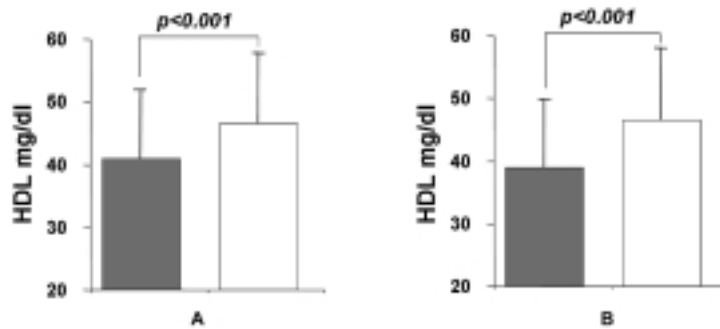
**Figura 1.** Distribuzione di frequenza delle concentrazioni di lipoproteine ad alta densità (HDL) nei partecipanti allo studio (n = 1169).

Suddividendo il nostro campione secondo il cut-off di 40 mg/dl per le HDL, la differenza nella prevalenza di malattia cardiovascolare tra i soggetti con HDL < 40 mg/dl (67.4%) e quelli con HDL ≥ 40 mg/dl (58.8%) è risultata significativa (p < 0.005), così come nell'analisi circoscritta ai soli pazienti ricoverati prematuramente (70.2 vs 53.5%, p < 0.005).

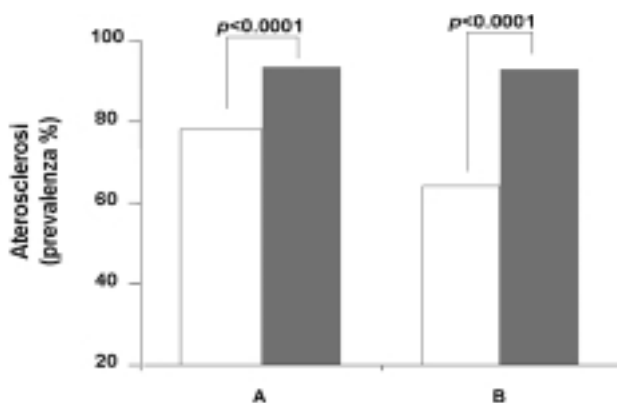
I risultati dell'indagine angiografica hanno mostrato aterosclerosi coronarica nell'84% dei casi osservati; in questi, le concentrazioni medie di HDL sono apparse significativamente più basse rispetto ai pazienti con angiografia negativa (41.0 ± 10.8 vs 46.6 ± 10.9 mg/dl, p < 0.0005) (Fig. 2). Conseguenza diretta è risultata una maggior prevalenza di aterosclerosi coronarica a carico dei soggetti con HDL < 40 mg/dl, sia nel totale del campione (93.5 vs 78%, p < 0.0001), che nel sottogruppo dei ricoverati prematuramente (92.8 vs 63.9%, p < 0.0001) (Fig. 3).

L'analisi di regressione logistica ha evidenziato una relazione causa-effetto tra la variabile presenza/assenza di aterosclerosi coronarica e le concentrazioni di HDL: il rischio di associazione con l'aterosclerosi diminuiva del 4% (p < 0.005 dopo correzione) ad ogni aumento di HDL di 1 mg/dl; inoltre, esisteva un trend significativo (p < 0.0001) secondo cui, passando dal primo ai quartili successivi di HDL, l'odds ratio diminuiva. In altri termini, i pazienti con HDL < 40 mg/dl mostravano un rischio di associazione con l'aterosclerosi superiore del 76% (p < 0.0001 corretto) rispetto ai soggetti con HDL ≥ 40 mg/dl.

Nel sottogruppo dei ricoverati prematuramente, la relazione tra il rischio di associazione con l'aterosclerosi ed il livelli di HDL non si discostava significativamente da quello osservato sul totale dei soggetti: ad ogni aumento di 1 mg/dl in HDL ci si attendeva una diminuzione del rischio pari al 3% (p < 0.005 corretto).



**Figura 2.** A: concentrazioni plasmatiche di lipoproteine ad alta densità (HDL) nei pazienti con (colonne grigie) e senza aterosclerosi coronarica (colonne bianche) nel totale dei soggetti (n = 626). B: concentrazioni plasmatiche di HDL nei pazienti con (colonne grigie) e senza aterosclerosi coronarica (colonne bianche) nei soggetti ricoverati prematuramente (n = 218).



**Figura 3.** Prevalenza di aterosclerosi coronarica in pazienti con lipoproteine ad alta densità < 40 mg/dl (colonne grigie) e ≥ 40 mg/dl (colonne bianche), in tutta la popolazione (A) e tra i ricoverati prematuramente (B).

Considerando la classificazione categorica delle HDL, nei soggetti con HDL < 40 mg/dl, il rischio di associazione con la malattia aterosclerotica è stato superiore del 71% (p < 0.0001 corretto).

**Follow-up.** Durante il periodo di follow-up il 33.3% dei pazienti è stato sottoposto ad interventi di rivascolarizzazione; il 3.3% è stato colpito da infarto del miocardio, mentre il 15.8% è deceduto (il 59.4% per cause cardiache).

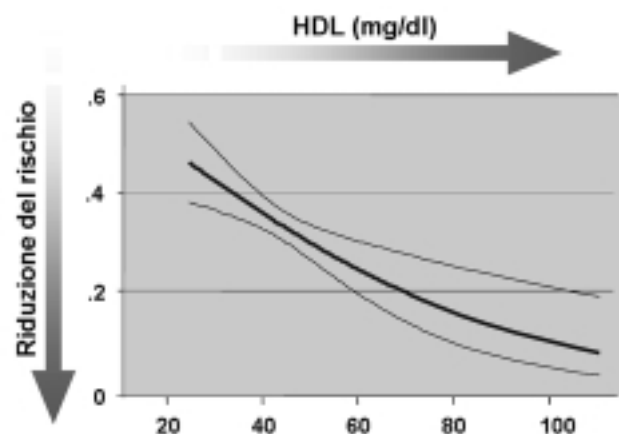
Il ricorso ad interventi di rivascolarizzazione si è dimostrato più frequente nei pazienti con HDL < 40 mg/dl rispetto a quelli con HDL ≥ 40 mg/dl (38.2 vs 29.6%, p < 0.005). Nella casistica dei pazienti ricoverati prematuramente, le differenze sono risultate più marcate: il 45% dei soggetti con HDL < 40 mg/dl ha subito un intervento, mentre l'incidenza si riduceva al 25% tra quelli con HDL ≥ 40 mg/dl (p < 0.0005).

Al contrario, nel confronto tra i soggetti con HDL < 40 mg/dl e quelli con HDL ≥ 40 mg/dl, non è stata rilevata alcuna differenza statistica né nella proporzione degli infarti, né in quella dei decessi (anche nel caso in cui si considerino le sole morti per cause cardiovascolari).

L'analisi logistica ha indicato una relazione causa-effetto tra i livelli di HDL e la possibilità di subire un intervento di rivascolarizzazione: il rischio diminuiva del 2% (p < 0.01 corretto) ad ogni aumento di HDL di 1 mg/dl (Fig. 4). Dividendo in due gruppi la popolazione secondo il cut-off per le HDL, si è osservato un aumento del rischio del 31% (p < 0.01 corretto) di subire un intervento passando dal gruppo con HDL ≥ 40 mg/dl al gruppo con HDL < 40 mg/dl.

Analizzando i soggetti ricoverati prematuramente, il rischio di intervento è diminuito del 3% (p < 0.005) per ogni aumento di HDL di 1 mg/dl. Categorizzando la variabile HDL, è stato osservato che i soggetti con HDL ≥ 40 mg/dl presentavano una riduzione del 45% (p < 0.05 corretto) del rischio di essere sottoposti ad intervento di rivascolarizzazione rispetto al gruppo con HDL < 40 mg/dl.

Anche nel caso in cui si limiti l'analisi ai soli soggetti sottoposti ad esame angiografico, è stata evidenziata una relazione causa-effetto tra HDL e la possibilità di subire un intervento di rivascolarizzazione: nella categorizzazione dei valori di HDL è stata osservata una diminuzione del rischio del 25% (p < 0.05 corretto).



**Figura 4.** Relazione tra concentrazioni plasmatiche di lipoproteine ad alta densità (HDL) e rischio di essere sottoposti ad interventi di rivascolarizzazione per i pazienti in studio (sono riportati anche gli intervalli di confidenza della curva).

to) di subire un intervento di rivascularizzazione passando dal gruppo con HDL < 40 mg/dl al gruppo con HDL ≥ 40 mg/dl, diminuzione del rischio che è passata al 52% ( $p < 0.05$ ) per i soggetti ricoverati prematuramente.

Durante il periodo di follow-up, la valutazione analitica dei tassi di intervento ha consentito di costruire le curve di Kaplan-Meier per i due gruppi di pazienti (con HDL < 40 e ≥ 40 mg/dl), e di valutare la loro differenza tramite il log rank test. Le curve di Kaplan-Meier relative agli interventi di rivascularizzazione hanno mostrato come, nei 30 mesi di osservazione, i pazienti con HDL < 40 mg/dl presentavano una probabilità di intervento tendenzialmente più elevata ( $p < 0.005$ ; Fig. 5); le due curve sono apparse divergere già dai primissimi mesi di follow-up, assumendo un andamento pressoché parallelo dopo 1 anno. Tramite la regressione multivariata di Cox si è osservato, inoltre, che pazienti con livelli di HDL < 40 mg/dl presentavano un aumento del rischio per eventi di rivascularizzazione pari al 25% rispetto al gruppo con HDL ≥ 40 mg/dl ( $p < 0.01$ , hazard ratio corretto per le variabili di confondimento).

Anche analizzando il sottogruppo dei soggetti ricoverati prematuramente, si è evidenziata per gli interventi di rivascularizzazione una distinzione significativa ( $p < 0.001$ ) tra le curve di sopravvivenza sin dai primi mesi di osservazione. Impiegando la regressione di Cox si è constatato che i livelli di HDL ≥ 40 mg/dl erano associati ad una diminuzione del rischio di eventi di rivascularizzazione del 33% rispetto a valori < 40 mg/dl, ai limiti della significatività ( $p = 0.08$ , hazard ratio corretto per le variabili di confondimento). Analogamente, limitando l'analisi ai soggetti che sono stati sottoposti ad esame angiografico, nello studio di follow-up, si osservava una relazione causa-effetto tra HDL e la possibilità di subire un intervento di rivascularizzazione: le curve di sopravvivenza sono apparse distinte, mostrando come i pazienti con HDL < 40 mg/dl presentavano una probabilità di intervento ten-

denzialmente più elevata ( $p < 0.05$ ). Inoltre, la regressione di Cox ha rivelato come pazienti con livelli di HDL ≥ 40 mg/dl erano associati ad una diminuzione del rischio per interventi di rivascularizzazione del 23% ( $p < 0.05$ , hazard ratio corretto per le variabili di confondimento), rispetto a valori < 40 mg/dl.

## Discussione

Più di 40 anni fa, lo studio Framingham introdusse per la prima volta il concetto di fattore di rischio per la patologia cardiovascolare<sup>29</sup>; oggi, le linee guida internazionali dell'American Heart Association<sup>26</sup> e quelle europee dell'European Society of Cardiology<sup>30</sup> hanno integrato ed ampliato queste prime indicazioni introducendo nuovi indicatori prognostici e suggerendo protocolli terapeutici mirati. Benché, tuttavia, già nello studio Framingham bassi valori di HDL fossero indicati come un fattore di rischio maggiore, neppure la mole di pubblicazioni prodotta negli anni successivi intorno alla relazione HDL-aterosclerosi è stata ancora sufficiente affinché nelle linee guida sia fornita una chiara indicazione riguardo alla necessità di un intervento terapeutico per correggere questa forma di dislipidemia. Una simile mancanza non appare giustificabile dalla (relativa) modesta efficacia dei presidi farmacologici attualmente disponibili; diversi studi su larga scala, hanno, infatti, chiaramente dimostrato come si possano ottenere evidenti benefici clinici grazie ad interventi terapeutici capaci di innalzare stabilmente la concentrazione delle HDL di solo il 10%<sup>31-35</sup>.

Rimane, altresì, incontestabile che l'anomalia lipidica più frequente nei pazienti con malattia coronarica sia rappresentata non dall'ipercolesterolemia, ma dai bassi valori di HDL<sup>9</sup>; questo emerge anche nella nostra ricerca in cui il 38% dei ricoverati presenta concentrazioni di colesterolo totale > 200 mg/dl, mentre il 45% ha valori di HDL < 40 mg/dl. All'arrivo nella corsia cardiologica, del resto, la prevalenza di aterosclerosi

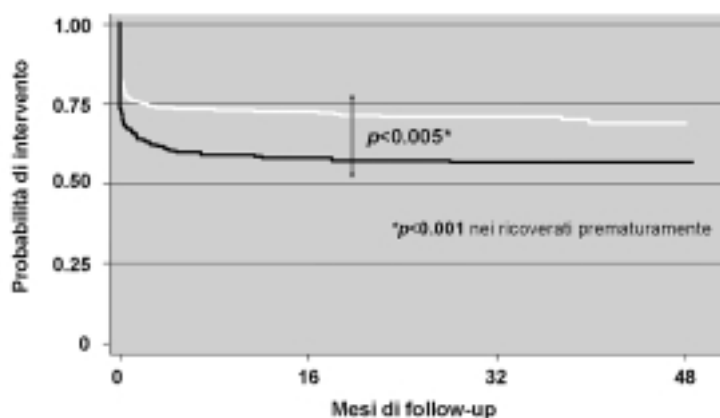


Figura 5. Curve di Kaplan-Meier relative agli interventi di rivascularizzazione per i pazienti con lipoproteine ad alta densità < 40 mg/dl (linea nera) e ≥ 40 mg/dl (linea bianca).



coronarica nei pazienti con HDL < 40 mg/dl è superiore del 17% rispetto a quella riscontrata nei pazienti con HDL  $\geq$  40 mg/dl. Questo divario assume maggior consistenza (30%) se si escludono i soggetti più anziani: accade, cioè, che tra i pazienti ricoverati prematuramente, il cut-off di 40 mg/dl costituisca uno spartiacque ancora più indicativo tra presenza o assenza di malattia aterosclerotica.

I valori di HDL si sono dimostrati un valido indicatore prognostico per la malattia coronarica. Si è evidenziata, infatti, una relazione continua ed inversa tra le concentrazioni di HDL ed il rischio di essere sottoposti, dopo la dimissione, ad interventi di rivascolarizzazione. Le curve di Kaplan-Meier mostrano un aumento significativo nell'incidenza di interventi di rivascolarizzazione nei pazienti con HDL < 40 mg/dl, aumento ascrivibile, con tutta probabilità, proprio ai bassi valori di HDL dato che, pur eliminando l'influenza di variabili di confondimento (regressione di Cox), si è ottenuto, ancora, un rischio significativamente più elevato (28%) in questa categoria di soggetti. Inoltre, considerando che tutti i pazienti sono stati ammessi nello stesso periodo e nella stessa struttura clinica, ricevendo, dunque, le medesime procedure diagnostiche e terapeutiche da uno stesso staff medico, è anche possibile escludere bias relativi al reclutamento ed alla cura dei pazienti.

Nel nostro studio, le concentrazioni di HDL non sono risultate significativamente prognostiche per infarto e mortalità, probabilmente a causa della ridotta numerosità degli eventi registrati durante il periodo di follow-up (si noti, comunque, che nella relazione "HDL categoriche" vs "morte per cause cardiovascolari" si è ottenuto un odds ratio di 0.66, con un valore di  $p = 0.10$ ).

Le concentrazioni di HDL si rivelano, perciò, come un indicatore "precoce" (le curve si separano sin dai primissimi mesi di follow-up) ed indipendente per il rischio di interventi di rivascolarizzazione. Questo dato, associato all'elevata prevalenza della dislipidemia da basse HDL riscontrata nei ricoverati, mette in evidenza non solo il sorprendente impatto epidemiologico della patologia da ridotte concentrazioni di HDL, ma anche il potenziale beneficio, in prevenzione secondaria, dell'applicazione di un più adeguato protocollo diagnostico-terapeutico nei pazienti ricoverati in un reparto cardiologico<sup>36</sup>.

## Riassunto

**Razionale.** Studi clinici ed epidemiologici hanno dimostrato un'associazione inversa ed indipendente tra lipoproteine ad alta densità (HDL) e rischio di sviluppare malattia coronarica. Scopo dello studio è stato valutare la prevalenza del fenotipo caratterizzato da bassi valori di HDL e stimare l'impatto dei livelli plasmatici di HDL sulla prognosi dei ricoverati presso la corsia cardiologica del nostro Istituto durante 30 mesi di follow-up.

**Materiali e metodi.** Sono stati coinvolti nello studio 1169 pazienti (778 uomini e 391 donne) ammessi presso il reparto di cardiologia durante il periodo febbraio 1999-febbraio 2002. Per tutti i pazienti è stato valutato il profilo lipidico, ed un sottogruppo ( $n = 626$ ) è stato sottoposto ad esame angiografico. I pazienti sono stati seguiti per un periodo medio di 30 mesi, durante i quali è stata registrata la frequenza di interventi di rivascolarizzazione (mediante angioplastica o bypass), infarto del miocardio e decessi.

**Risultati.** Circa la metà della popolazione (45%, di cui 77% uomini) ha presentato valori di HDL < 40 mg/dl, e il 25% dei soggetti (di cui 80% uomini) è risultato caratterizzato da concentrazioni estremamente ridotte di HDL ( $\leq 35$  mg/dl). Nei pazienti con aterosclerosi coronarica sono state misurate concentrazioni medie di HDL significativamente più basse rispetto ai pazienti con angiografia negativa ( $41.0 \pm 10.8$  vs  $46.6 \pm 10.9$  mg/dl,  $p < 0.0005$ ). Tra HDL ed aterosclerosi coronarica è stata riscontrata una relazione inversa: il rischio di sviluppare la malattia diminuiva del 4% ad ogni aumento di HDL di 1 mg/dl ( $p < 0.005$ ); nei pazienti maschi < 60 anni e femmine < 65 anni aumentava al 3% ad ogni incremento di HDL di 1 mg/dl ( $p < 0.005$ ). Il rischio di intervento diminuiva del 2% per ogni aumento di HDL di 1 mg/dl ( $p < 0.01$ ), sia nel totale della popolazione, che nei pazienti maschi < 60 anni e femmine < 65 anni. Infine, i pazienti con HDL < 40 mg/dl sono risultati associati ad un rischio di subire interventi di rivascolarizzazione superiore del 25% ( $p < 0.01$ ) rispetto ai soggetti con HDL > 40 mg/dl.

**Conclusioni.** Dallo studio emerge: a) l'elevata prevalenza nella corsia cardiologica di pazienti portatori del fenotipo caratterizzato da basse concentrazioni plasmatiche di HDL; b) la presenza di valori di HDL significativamente più bassi nei soggetti con aterosclerosi coronarica rispetto ai pazienti con coronarie normali; c) la relazione inversa tra HDL e malattia coronarica; d) il valore prognostico delle HDL come predittore di interventi di rivascolarizzazione.

**Parole chiave:** Aterosclerosi; Lipoproteine ad alta densità; Malattia coronarica.

## Bibliografia

1. Stamler J, Wentworth D, Neaton J. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356 222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). JAMA 1986; 256: 2823-8.
2. Castelli W, Garrison R, Wilson P, et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: the Framingham study. JAMA 1986; 256: 2835-8.
3. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham study. JAMA 1987; 257: 2176-80.
4. Genest JJ, Martin-Munley SS, McNamara JR, et al. Famil-

- ial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85: 2025-33.
5. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trials results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984; 251: 365-70.
  6. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Baseline serum cholesterol and treatment effect in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1995; 345: 1274-5.
  7. Levine GN, Keaney JF Jr, Vita JA. Cholesterol reduction in cardiovascular disease. Clinical benefits and possible mechanisms. *N Engl J Med* 1995; 332: 512-21.
  8. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
  9. Genest J, McNamara J, Salem D, Schaefer E. Prevalence of risk factors in men with premature coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1185-9.
  10. Kannel WB, Neaton JD, Wentworth D, et al. Overall and coronary heart disease mortality rates in relation to major risk factors in 325 348 men screened for the MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial). *Am Heart J* 1986; 112: 825-36.
  11. Miller GJ, Miller NE. Plasma-high-density-lipoprotein concentration and development of ischaemic heart-disease. *Lancet* 1975; 1: 16-9.
  12. Gordon T, Kannel WB, Castelli WP, et al. Lipoproteins, cardiovascular disease, and death: the Framingham study. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1128-31.
  13. Genest J Jr, Marcil M, Denis M, et al. High density lipoproteins in health and in disease. *J Investig Med* 1999; 47: 31-42.
  14. Fager G, Wiklund O, Olofsson SO, et al. Serum apolipoprotein levels in relation to acute myocardial infarction and its risk factors: apolipoprotein A-I levels in male survivors of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1980; 36: 67-74.
  15. Puchois P, Kandoussi A, Fievet P, et al. Apolipoprotein A-I containing lipoproteins in coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1987; 68: 35-40.
  16. Bigot-Corbel E, Amory-Touz MC, Mainard F. HDL-cholesterol or apolipoprotein AI: which parameter to choose? *Ann Biol Clin* 1996; 54: 349-52.
  17. Forte TM, McCall MR. The role of apolipoprotein A-I-containing lipoproteins in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5: 354-64.
  18. Fruchart JC, Castro G, Duriez P. Apolipoprotein-AI-containing particles and atherosclerosis. *Isr J Med Sci* 1996; 32: 498-502.
  19. Badimon JJ, Badimon L, Galvez A, et al. High density lipoprotein plasma fractions inhibit aortic fatty streaks in cholesterol-fed rabbits. *Lab Invest* 1989; 60: 455-61.
  20. Badimon JJ, Badimon L, Fuster V. Regression of atherosclerotic lesions by high density lipoprotein plasma fraction in the cholesterol-fed rabbit. *J Clin Invest* 1990; 85: 1234-41.
  21. Paszty C, Maeda N, Verstuyft J, et al. Apolipoprotein AI transgene corrects apolipoprotein E deficiency-induced atherosclerosis in mice. *J Clin Invest* 1994; 94: 899-903.
  22. Liu AC, Lawn RM, Verstuyft JG, et al. Human apolipoprotein A-I prevents atherosclerosis associated with apolipoprotein(a) in transgenic mice. *J Lipid Res* 1994; 35: 2263-7.
  23. Duverger N, Kruth H, Emmanuel F, et al. Inhibition of atherosclerosis development in cholesterol-fed human apolipoprotein A-I transgenic rabbits. *Circulation* 1996; 94: 713-7.
  24. Benoit P, Emmanuel F, Caillaud J, et al. Somatic gene transfer of human apoA-I inhibits atherosclerosis progression in mouse models. *Circulation* 1999; 99: 105-10.
  25. von Eckardstein A, Nofer JR, Assmann GT. High density lipoproteins and arteriosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 13-27.
  26. 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: 2486-95.
  27. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
  28. Third JL, Montag J, Flynn M, Freidel J, Laskarzewski P, Glueck CJ. Primary and familial hypoalphalipoproteinemia. *Metabolism* 1984; 33: 136-46.
  29. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart disease - six year follow-up experience. The Framingham study. *Ann Intern Med* 1961; 55: 33-50.
  30. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al, for the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10 (Suppl 1): S1-S78.
  31. Manninen V, Elo MO, Frick MH, et al. Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA* 1988; 260: 641-51.
  32. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al, for the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-8.
  33. Haim M, Benderly M, Brunner D, et al. Elevated serum triglyceride levels and long-term mortality in patients with coronary heart disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Trial Registry. *Eur Heart J* 1999; 100: 475-82.
  34. Frick MH, Syvanne M, Nieminen MS, et al. Prevention of angiographic progression of coronary and vein-graft atherosclerosis by gemfibrozil after coronary bypass surgery in men with low levels of HDL cholesterol: Lipid Coronary Angiography Trial (LOCAT) Study Group. *Circulation* 1997; 96: 2137-43.
  35. Ericsson C-G, Hamsten A, Nilsson J, Grip L, Svane B, de Faire U. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet* 1996; 347: 849-53.
  36. Newton RS, Krause BR. HDL therapy for the acute treatment of atherosclerosis. *Atheroscler Suppl* 2002; 3: 31-8.