

# DISLIPIDEMIE NELL'ANZIANO: CARATTERISTICHE, SIGNIFICATO E DUBBI TERAPEUTICI

ELENA SATTA, GIOVANNI BATTISTA VIGNA

Sezione Medicina Interna, Gerontologia e Nutrizione Clinica,  
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Ferrara

## SOMMARIO

Circa i 2/3 degli eventi cardiovascolari maggiori si verificano in soggetti di età superiore a 65 anni: tuttavia, nel parlare di rischio cardiovascolare (CV) è opportuno differenziare il soggetto “giovane-anziano” (65-75 anni) da quello che può essere definito “vecchio” (75-85 anni) o “grande vecchio” (85 anni e oltre). Numerosi studi osservazionali hanno evidenziato che il rapporto tra colesterolemia ed eventi CV è meno evidente nelle età più avanzate della vita, particolarmente nei soggetti “vecchi” o “grandi vecchi”: bassi livelli di colesterolo totale e HDL sembrano invece rappresentare negli ottuagenari un fattore di rischio indipendente di fragilità e disabilità, incidendo conseguentemente su morbilità cardiovascolare e mortalità per tutte le cause. D'altra parte, sebbene ridimensionata, l'ipercolesterolemia costituisce ancora un fattore di rischio CV tra i soggetti più anziani, e il beneficio derivante da una sua riduzione potrebbe paradossalmente superare in questi ultimi quello ottenibile in età meno avanzate, dato il significativo incremento con l'invecchiamento delle manifestazioni cliniche di arterosclerosi. Trial clinici e studi epidemiologici mostrano come le statine, i più efficaci agenti ipolipemizzanti disponibili, siano in grado di ridurre gli eventi cardiovascolari almeno fino ad un'età di 85 anni: l'indicazione al trattamento con misure terapeutiche aggressive è comunque subordinata ad una scrupolosa valutazione clinica per ricercare comorbidità, ridotta aspettativa di vita e polifarmacoterapia. Il loro riconoscimento deve indurre prudenza, in quanto potenziali interazioni farmacologiche e bassa aderenza alla terapia determinano il fallimento di un programma preventivo. Le linee guida internazionali oggi disponibili non sempre prevedono cautela nel soggetto più anziano, ma l'indicazione alla terapia ipolipemizzante richiede sempre un attento giudizio preliminare del rapporto rischio/beneficio.

**Parole chiave:** anziano, colesterolo, dislipidemie, lipoproteine, rischio cardiovascolare, statine.

## Introduzione

La prevenzione farmacologica delle patologie croniche assume una connotazione meno chiara quando applicata ad una

popolazione anziana, presentando talora incongruenze e sollevando dubbi sulla condotta più opportuna. In particolare, il trattamento dell'ipercolesterolemia nella popolazione ultrasessantacinquenne richiede considerazioni preliminari riguardo il ruolo fisiopatologico dei lipidi in tale fascia di età e riguardo il rapporto rischio-beneficio di eventuali misure terapeutiche.

Le malattie cardiovascolari (MCV) e l'ictus rappresentano attualmente la prima e la terza causa di morte in Europa e

### Indirizzo per la corrispondenza

Dr. Giovanni B. Vigna  
Sezione Medicina Interna  
Gerontologia e Nutrizione Clinica  
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale  
Università di Ferrara  
Via Savonarola, 9 - 44100 Ferrara  
E-mail: vgg@unife.it

nell'America Settentrionale. Negli anziani, in particolare, costituiscono i principali motivi di ospedalizzazione e sono responsabili di oltre il 40% del totale dei decessi. I tassi di mortalità per queste condizioni sono andati incontro a riduzione di oltre il 50% a partire dalla metà del secolo scorso (1): tale cambiamento appare almeno in parte riconducibile agli interventi di prevenzione farmacologica indirizzati ai comuni fattori di rischio cardiovascolare e, nello specifico di questa trattazione, alla terapia volta a ridurre i livelli di colesterolo totale (CT) e colesterolo LDL (C-LDL).

In genere le linee guida cardiovascolari presuppongono che l'ipercolesterolemia rappresenti un elemento di danno per chiunque, indipendentemente dall'età (2), ma i dati epidemiologici e gli studi clinici con ipolipemizzanti non sono univoci al riguardo. Inoltre vecchiaia è un termine complessivo, mentre è differente considerare un soggetto "settantenne" o un "ottuagenario": così risulta comodo ed opportuno distinguere i "giovani-anziani" (65-75 anni) dai "vecchi" (75-85 anni) e, ancor più, dai "grandi-vecchi" (85 anni e oltre). Questi ultimi, per esempio, sono più frequentemente interessati da fragilità, comorbilità, disabilità e perdita dell'autonomia funzionale rispetto ad altre classi di età (1, 3, 4) e sono più spesso soggetti a complessi regimi farmacologici che predispongono ad interazioni qualora si consideri l'aggiunta di un nuovo farmaco (ad es. una statina) (5).

### **Colesterolo, eventi cardiovascolari e mortalità**

Se è indubitabile l'esistenza di un nesso causale tra elevati livelli di CT o C-LDL e coronaropatia nei soggetti di adulti e giovani-anziani (6, 7), il dato perde progressivamente di forza con l'avanzare dell'età.

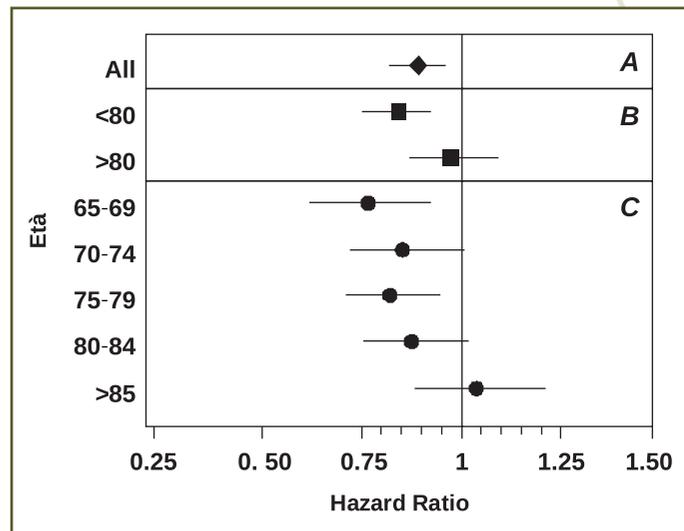
Nei soggetti anziani è stata descritta un'associazione paradossale tra riduzione del CT e incremento del rischio di mortalità per tutte le cause (8, 9), mentre numerosi studi epidemiologici hanno mostrato una relazione non univoca tra ipercolesterolemia e patologia cardiovascolare (10, 11), in particolare nei soggetti ultraottantenni (*Figura 1*), (12). Iversen et al., ad esempio, in una indagine riferita ad un periodo precedente l'introduzione delle statine, hanno considerato oltre 10.000 soggetti danesi sani di entrambi i sessi appartenenti al Copenhagen City Heart Study, ed hanno posto in relazione CT, rischio CV e classi di età (13). I risultati hanno evidenziato che l'associazione tra colesterolemia e incidenza di malattia coronarica si riduce progressivamente con l'avanzare dell'età, perdendo di significato oltre gli 80 aa.

D'altra parte Curb et al. hanno descritto una curva di rischio ad U in un campione di 2.424 uomini americani di origine giapponese (Honolulu Heart Program, HHP) e di età compresa tra 71 e 93 anni, senza precedenti MCV e non trattati con ipolipemizzanti (14). I soggetti che presentavano sia bassi che elevati livelli di CT o C-LDL mostravano una maggiore incidenza di cardiopatia ischemica durante i 6 anni di follow-up rispetto ai soggetti con livelli lipidici intermedi (CT, 200-219 mg/dl; C-LDL 120-139 mg/dl). Gli autori hanno ipotizzato che fragilità (ovvero la compromissione multisistemica e la perdita della riserva funzionale che si verifica frequentemente nella tarda età), un cattivo stato di salute e un inadeguato apporto nutrizionale, potessero almeno in parte spiegare la diversa correlazione tra CT e MCV che si osservava con l'invecchiamento. Inoltre altri dati derivanti dall'esame dello studio HHP hanno destato perplessità (10): i livelli di CT confrontati negli stessi soggetti dopo 20 anni, mostravano come gli individui che

si collocavano nel gruppo a basso colesterolo in entrambe le indagini presentassero una mortalità significativamente maggiore rispetto a quelli con valori ripetutamente intermedi. Le ragioni di ciò appaiono piuttosto oscure, sebbene la persistenza per lunghi periodi di bassi livelli di CT potrebbe o giustificare un incremento diretto del rischio di mortalità (attraverso un meccanismo ancora non definito) oppure essere il prodotto di una mortalità selettiva (per una pre-morienza degli individui esposti ad elevate concentrazioni di CT).

Anche lo studio EPESE (15) ha documentato una correlazione tra ipocolesterolemia in soggetti molto anziani (età media di 79 anni) e la presenza di comorbilità e fragilità. Dopo aggiustamento per potenziali elementi confondenti (fattori di rischio cardiovascolare, indicatori dello stato di salute, come livelli sierici di ferro e albumina, ed escludendo gli eventi del primo anno di osservazione) è riapparsa una relazione diretta tra CT e coronaropatia, a dimostrazione del fatto che il carico di malattia può alterare l'associazione che correla i livelli di colesterolo alla cardiopatia ischemica nei soggetti più anziani.

I risultati di una recente metanalisi condotta in 61 studi prospettici, quasi 900.000 adulti sani ed oltre 55.000 decessi per causa vascolare (16), non hanno evidenziato alcuna associazione tra ictus e CT, in particolare nell'anziano, ma indicato come una riduzione di 40 mg/dl di CT correlasse ad una riduzione della mortalità coronarica con hazard ratio di 0,44, 0,58, 0,72, 0,82 e 0,85 in entrambi i sessi, rispettivamente nelle fasce d'età 40-49, 50-59, 60-69, 70-89 e 80-89 anni. Di conseguenza l'età sembra attenuare sensibilmente il rapporto tra colesterolemia e rischio coronarico, ma i livelli plasmatici di colesterolo mantengono comunque il ruolo di importante fattore di rischio CV nel range considerato (circa



**Figura 1** - Studio osservazionale di coorte condotto in 65.020 soggetti ricoverati per infarto miocardico e di età >65 anni. Hazard ratio aggiustate (HR) di mortalità a 3 anni nei pazienti cui era stata prescritta una statina alla dimissione dall'ospedale verso quelli senza prescrizione. Il grafico a barre (HR e intervallo di confidenza al 95%) illustra i pazienti complessivamente (A), dopo dicotomizzazione in rapporto all'età di 80 anni (B) e per incrementi di età di 5 anni (C). Un HR >1 indica eccesso di mortalità tra coloro che hanno assunto statine vs. il gruppo senza prescrizione; un HR <1 indica probabilità inferiore di morte. La terapia con statine si associa ad una mortalità ridotta nei pazienti anziani con meno di 80 anni ma non negli ultratantenni (Modificato da (14)).

160-320 mg/dl) sia in soggetti adulti che in quelli anziani. Inoltre, poiché incidenza e mortalità per cardiopatia ischemica aumentano grandemente con l'invecchiamento, la differenza assoluta di mortalità coronarica per una riduzione di 40 mg/dl (1 mmol/L) di CT appare molto superiore negli anziani rispetto ai giovani (10 volte maggiore nei soggetti di età 80-89 anni rispetto ai soggetti di 40-49 anni). Questa indagine collaborativa ha evidenziato che il colesterolo HDL (C-HDL) è un ulteriore parametro predittivo di morte per coronaropatia, ma che il rapporto CT/C-HDL risulta più informativo dei livelli di CT, C-HDL e colesterolo non-HDL considerati singolarmente; altri importanti determinanti lipoproteici (come C-LDL, apolipo-

proteina A1 e apolipoproteina B) non erano disponibili.

Anche precedenti studi (17), e l'esperienza maturata nel nostro gruppo (18), attribuiscono un ruolo preminente al C-HDL, mostrando come soggetti di oltre 80 anni, in buona salute e senza evidenza clinica di malattie cardiovascolari, non siano caratterizzati da alte concentrazioni di C-HDL o bassi livelli di C-LDL, ma piuttosto da una ridottissima prevalenza di individui caratterizzati da basso C-HDL (3.9%) (19). In una differente popolazione abbiamo rilevato un'associazione indipendente tra disabilità e basse concentrazioni di C-HDL e, soprattutto, che queste ultime erano in grado di predire un peggioramento dello stato funzionale (20). Lo studio di anziani non-disabili residenti in strutture protette ha confermato la forza dell'associazione tra C-HDL e stato di salute (21), ritrovando che tra gli individui con ipocolosterolemia e normali livelli di albumina sierica, il C-HDL identificava ulteriori sottogruppi di soggetti con differente mortalità. In un'altra indagine abbiamo documentato una relazione forte e progressiva tra livelli plasmatici di C-HDL e numerosi parametri di performance fisica (22). Nel loro complesso questi dati suggeriscono la presenza di una correlazione diretta tra C-HDL e invecchiamento di successo (definito come invecchiamento in buona salute e in assenza di invalidità, *Tabella 1*), anche se una relazione causale non è ancora stata dimostrata.

Una "ipotesi di lavoro" potrebbe essere così delineata: le dislipidemie aterogene appaiono sottorappresentate negli individui più anziani, perché determinano una mortalità precoce in quei soggetti che risultano suscettibili al danno determinato dall'ipercolesterolemia o che manifestano anomalie del profilo lipido-proteico fisiopatologicamente correlate alla coronaropatia

**Tabella 1 - Elementi che correlano i livelli di C-HDL plasmatici e longevità/ invecchiamento di successo.**

- Elevati livelli di C-HDL sono associati a longevità in gruppi familiari selezionati.
- Bassi livelli di C-HDL sono riscontrati raramente in soggetti anziani sani in assenza di alterazioni funzionali.
- Bassi livelli di C-HDL sono di frequente riscontro negli anziani disabili.
- I livelli di C-HDL sono associati positivamente con la funzione fisica.
- Bassi livelli di C-HDL predicono lo scadimento dello stato funzionale nei soggetti anziani.
- I livelli di C-HDL sono correlati inversamente con la mortalità totale negli individui anziani con ipocolosterolemia.

(23). I restanti individui potrebbero rappresentare un gruppo selezionato, caratterizzato da uno "spostamento a sinistra" della curva di distribuzione del colesterolo, e da un background di fattori genetici protettivi nei confronti dell'aterosclerosi. Il legame tra CT e cardiopatia ischemica in questo contesto appare più complesso da definire, indebolito ma non cancellato, in rapporto presumibilmente alla presenza di altri parametri di rischio (per es. C-HDL e/o dimensioni delle lipoproteine e/o contenuto in apolipoproteine). I dati epidemiologici non possono rivelare se le malattie croniche e la condizione di fragilità, riducendo il colesterolo plasmatico, mascherino unicamente il ruolo di primo-attore da esso svolto nell'aterogenesi o esercitino un effetto diretto capace di favorire la coronaropatia (per es. promuovendo uno stato pro-infiammatorio e pro-coagulante, la riduzione del flusso coronarico o fattori di stress) (24, 25).

Analogamente, quando si consideri la relazione tra bassi livelli di CT o C-HDL e mortalità totale, è difficile spiegare se i ridotti livelli lipidici siano soltanto l'effetto di comorbilità e fragilità (un meccanismo causale inverso, in cui la malattia essa stes-

sa modifica alcuni componenti plasmatici) o se svolgano invece essi stessi un ruolo causale attivo, per esempio modificando il processo di invecchiamento (26) o aumentando l'incidenza/mortalità per neoplasie (27, 28). Recenti indagini non confermano quest'ultima ipotesi e alcuni indizi suggeriscono che bassi livelli di colesterolo possano addirittura essere protettivi nei confronti di alcune patologie tumorali (29, 30).

### **Il trattamento ipolipemizzante nel soggetto anziano**

#### *Indicazioni dai trial clinici*

Dalle considerazioni sopra riportate appare evidente come il trattamento ipolipemizzante nel soggetto anziano richieda una maggiore attenzione rispetto al soggetto di età inferiore a 65 anni.

Le statine (lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina e pitavastatina) o, più precisamente, gli inibitori dell'enzima Idrossimetil-glutaril CoA-reduttasi, rappresentano i farmaci più efficaci ed utilizzati per ridurre i livelli plasmatici di CT e C-LDL (30). Nonostante il loro utilizzo sia principalmente rivolto al trattamento di individui giovani-adulti, alcuni trial randomizzati (RCT) (31-40) e metanalisi (41-43) hanno mostrato come esse possano svolgere un effetto favorevole su mortalità e morbilità, in prevenzione sia primaria che secondaria, anche negli anziani e almeno fino agli 80 anni di età, quantunque con alcune ambiguità (Tabella 2). Deve essere riconosciuto che la maggior parte degli individui anziani accusa manifestazioni cliniche di MCV o presenta lesioni aterosclerotiche latenti: risulta perciò particolarmente difficile distinguere tra prevenzione vascolare primaria e secondaria, soprattutto nei soggetti "vecchi" o "grandi-vecchi".

Tra gli studi di maggiore rilevanza, l'Heart Protection Study (HPS), pubblicato nel 2002 (40), ha visto randomizzati 20.536 uomini e donne di età compresa tra 40 e 80 anni con colesterolemia totale di almeno 135 mg/dl (3,5 mmol/l) e con elevato rischio cardiovascolare per la presenza di coronaropatia, ictus, arteriopatia periferica o diabete. Il trattamento con simvastatina 40 mg ha ridotto la mortalità per tutte le cause del 14,7% e gli eventi cardiovascolari di circa un quarto; questi effetti sono apparsi indipendenti dall'età, e anche in un sottogruppo di 1.263 soggetti 75-80enni all'inizio dello studio (e quindi con età 80-85 anni alla fine dello studio), la riduzione del tasso di eventi era considerevole (-30%,  $p < 0,001$ ). Nello stesso anno un altro trial, lo studio PROSPER (41), ha valutato l'effetto di 40 mg di pravastatina in una coorte di età compresa tra 70 e 82 anni, ad alto rischio di sviluppare malattie cardiovascolari e ictus (5.804 soggetti, uomini e donne). Dopo un follow up di 3,2 anni, l'endpoint primario (infarto miocardico e ictus non-fatali, morte per coronaropatia) è apparso ridotto significativamente del 15%, ma il trattamento si è manifestato scarsamente efficace nelle donne, nei soggetti senza precedente cardiopatia ischemica (cioè in prevenzione primaria) e nel ridurre gli eventi cerebrovascolari isolatamente. Lo studio ha sollevato alcune preoccupazioni su un possibile aumento delle diagnosi di cancro (25%,  $p < 0,02$ , soprattutto neoplasie della mammella e del tratto gastrointestinale), ma l'inclusione di tali dati in una metanalisi comprendente tutti i trial con statine, e in particolare con pravastatina, non ha confermato tali risultati attribuendoli esclusivamente al caso (41).

Lo studio JUPITER (44) era un trial multicentrico ideato per valutare gli effetti di rosuvastatina in soggetti sani con normali livelli di colesterolo e incremento dei livelli

**Tabella 2 - Principali trial con statine in prevenzione primaria, secondaria e mista: riduzione del tasso di eventi (endpoint primario) in funzione**

Studio	Descrizione	Statina	Range di età (anni)	Riduzione degli eventi	
<b>Trial di prevenzione primaria</b>					
ASCOT-LLA (2003) (33)	19.342 pazienti ipertesi, CT<260 mg/dl	Atorvastatina	40-80 anni	≤60 aa ≥60 aa	HR 0.66, p = n.s. HR 0.64, p<0.01
CARDS (2004) (34)	2.838 pazienti diabetici con FR CV (fumo, ipertensione, microangiopatia), C-LDL <160 mg/dl	Atorvastatina	40-75 anni	<65 aa ≥65 aa	RRR 37%, p<0.05 RRR 38%, p<0.05
MEGA (2006) (35)	3.966 uomini e donne sani, CT 220-270 mg/dl	Pravastatina	40-70 anni	<60 aa ≥60 aa	HR 0.81, p = n.s. HR 0.59, p<0.01
JUPITER (2008) (36)	17.802 soggetti sani, C-LDL <130 mg/dl, CRP>2mg/dl	Rosuvastatina	Uomini >50 anni, Donne >60 anni	tutti ≥70 aa	HR 0.56, p<0.001 HR 0.61, p<0.001
<b>Trial di prevenzione secondaria e mista</b>					
4S (1994) (37)	4.444 pazienti con angina pectoris or un precedente infarto miocardico, CT 220-320 mg/dl	Simvastatina	35-70 anni	<65 aa ≥65 aa	RRR 28%, p<0.01 RRR 34%, p<0.001
CARE (1996) (38)	4.159 pazienti infartuati, CT <240 mg/dl	Pravastatina	21-75 anni	<60 aa ≥60 aa	RRR 20%, p<0.05 RRR 27%, p<0.001
LIPIDS (1998) (39)	9.014 pazienti con storia di infarto miocardico o angina instabile, CT 155-271 mg/dl	Pravastatina	31-75 anni	<55 aa ≥70 aa	RRR 32%, p<0.05 RRR 15%, p = n.s.
HPS (2002) (40)	20.536 individui ad alto rischio (diabetici, ipertesi, pazienti con MCV), CT >135 mg/dl	Simvastatina	40-80 anni	<65 aa ≥70 aa	RRR 23%, p<0.05 RRR 18%, p<0.05
PROSPER (2002) (41)	5.804 pazienti con storia (o FR) per malattia vascolare, CT 160-360 mg/dl.	Pravastatina	70-82 anni	Tutti	HR 0.85, p<0.05
GISSI-HF (2008) (42)	4.574 pazienti con scompenso cardiaco (40% per causa ischemica)	Rosuvastatina	età >18 anni	<70 aa ≥70 aa	HR 1.08, p = n.s. HR 0.97, p = n.s.

Legenda: FR = Fattori di Rischio; RRR = Riduzione del Rischio Relativo; HR = Hazard Ratio; CRP, CT = colesterolo totale; C-LDL = colesterolo LDL; PCR = Proteina C-Reattiva; MCV = Malattia Cardiovascolare; CARE = Cholesterol And Recurrent Events; AFCAPS/ TexCAPS = Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; LIPID = Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease; PROSPER = PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk; ASCOT-LLA = Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm; CARDS = Collaborative Atorvastatin Diabetes Study; MEGA = Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese Study Group; JUPITER = Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin study group.

di proteina C reattiva ( $\geq 2$  mg/l). Dopo un follow-up di quasi 2 anni, lo studio è stato interrotto prematuramente dal *Safety Board* per il riscontro di beneficio nel braccio in trattamento ipolipemizzante. La riduzione del rischio relativo (RRR) per l'endpoint cardiovascolare primario nei soggetti trattati (hazard ratio (HR) 0,56) è apparso simile e significativo in soggetti con meno di 65 anni e in uomini e donne di oltre 65 anni considerati separatamente (45).

Una metanalisi comprendente 26 ampi trial con statine (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration) ha mostrato che, rispetto al placebo, il trattamento ipolipemizzante era in grado di ridurre del 22% l'incidenza a 5 anni di eventi cardiovascolari maggiori, rivascolarizzazione coronarica e ictus per ogni 40 mg/dl (1 mmol/l) di riduzione del C-LDL (45); i soggetti con oltre 75 anni (una percentuale piuttosto bassa del totale) sembravano mostrare minor beneficio rispetto ai soggetti con età  $\leq 75$  anni (RRR 16% vs 22% rispettivamente). Un'altra metanalisi includente 9 trial relativi a 19.569 soggetti anziani, ha valutato l'efficacia delle statine in soggetti affetti da cardiopatia ischemica (46). I risultati sono apparsi simili a quelli già descritti, con una RRR pari al 22% per la mortalità totale, 30% per la mortalità coronarica, 26% per l'incidenza di infarto miocardico non fatale, 25% per quella di ictus e 30% per il numero di casi sottoposti a rivascolarizzazione coronarica.

Lo studio MIRACL è stato un interessante trial randomizzato in doppio cieco di breve durata (16 settimane), volto a definire gli effetti di dosaggi massimali di atorvastatina in pazienti con una recente sindrome coronarica acuta (47); un'analisi post-hoc ha valutato beneficio e profilo di sicurezza del trattamento anche in soggetti anziani (48). Nel complesso i soggetti trattati (n=3.086) hanno mostrato una RRR

di un end point composito cardiovascolare (mortalità, IMA non fatale, arresto cardiaco resuscitato o ospedalizzazione per ischemia miocardica sintomatica) pari al 16% ( $p=0,05$ ) mentre la riduzione è stata del 14% per i soggetti di età superiore ai 65 anni (n=1.672,  $p=n.s.$ ) e del 34% in ultraottantenni (n=314,  $p=0,05$ ). Un altro trial con ipolipemizzanti in certo modo peculiare è lo studio SAGE (Study Assessing Goals in the Elderly) (49), che ha evidenziato come uomini e donne di 65-85 anni, affetti da cardiopatia ischemica, beneficiassero di un trattamento con statine mostrando al monitoraggio ECG-Holter (protratto per 48 ore) una riduzione della durata totale di ischemia miocardica e, qualora trattati in modo intensivo, un minor tasso tendenziale di eventi cardiovascolari e di mortalità per tutte le cause.

L'uso delle statine era stato proposto con crescente interesse anche nei soggetti con insufficienza cardiaca (IC), poiché tale condizione risulta particolarmente frequente nei soggetti anziani (nel Framingham Study, il 10% degli ultraottantenni presentava IC) (50). Lo studio CORONA (51) è stato condotto in soggetti con IC da causa ischemica, randomizzati a rosuvastatina 10 mg o placebo; l'età media era 73 anni e oltre il 40% di questi soggetti aveva almeno 75 anni. I livelli basali di C-LDL erano 137 mg/dl (3,6 mmol/l) con una riduzione di 61 mg/dl (1,6 mmol/l) in coloro che assumevano rosuvastatina. Durante un periodo di osservazione medio di 33 mesi non è stata osservata alcuna significativa riduzione dell'incidenza di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico e ictus nei soggetti trattati rispetto al gruppo placebo, e il numero di eventi non differiva neppure dopo suddivisione per un cut off di età di 77 anni. Questi risultati negativi sono stati replicati da un altro ampio trial con statine pubblicato l'anno successivo,

lo studio GISSI-HF (52). In aggiunta, anche studi osservazionali avevano indicato che nei soggetti affetti da IC erano le basse concentrazioni di CT e non l'ipercolesterolemia ad associarsi ai peggiori outcome (53). Questo dato potrebbe derivare da una causalità inversa (fragilità) o, all'opposto, essere il risultato di un effetto patogenetico specifico (per esempio una ridotta capacità delle lipoproteine nel rimuovere le endotossine batteriche entrate in circolo attraverso una parete intestinale alterata), e l'atteso beneficio potenziale delle statine potrebbe essere stato contrastato dagli effetti sfavorevoli associati all'ipocolisterolemia in questo specifico contesto. Il ruolo patogeno di ridotti livelli di C-HDL e dell'ipertrigliceridemia non è stato oggetto di adeguata valutazione da parte di trial clinici: altri farmaci ipolipemizzanti (fibrati, niacina e acidi grassi omega-3) potrebbero apparire più efficaci rispetto alle statine (32). Tuttavia non è noto se eventuali effetti favorevoli di questi farmaci possano riguardare anche i soggetti anziani, o se essi possano essere associati alle statine con idonea efficacia e sicurezza.

Desideriamo aggiungere alcuni commenti finali riguardo ad alcuni aspetti di farmacoeconomia: il rapporto costo-efficacia della terapia con statine risulta accettabile in un ampio gruppo di individui. Estrapolando l'analisi dei risultati di trial farmacologici con statine a soggetti di età 75-84 anni con storia di infarto miocardico, Ganz et al. hanno stimato un incremento del rapporto costo-efficacia della terapia con statine rispetto al trattamento tradizionale di \$ 18.800 per ogni QUALY (= Quality-Adjusted Life-Year) (55). Nello studio HPS, il costo di un trattamento con simvastatina per prevenire un evento cardiovascolare maggiore in soggetti di età superiore a 70 anni (e con un rischio CV del 30% a 5 anni) è risultato pari a \$ 15.000,

mentre prevenire un decesso da cause CV è costato \$ 75.000 circa (56): tali dati sono sovrapponibili a quelli relativi ad altri trattamenti comunemente accettati. Poiché il rapporto costo-efficacia dipende principalmente dal rischio sottostante di eventi CV, appare particolarmente vantaggioso trattare soggetti anziani in prevenzione secondaria.

#### *Studi osservazionali: indicazioni e fattori confondenti*

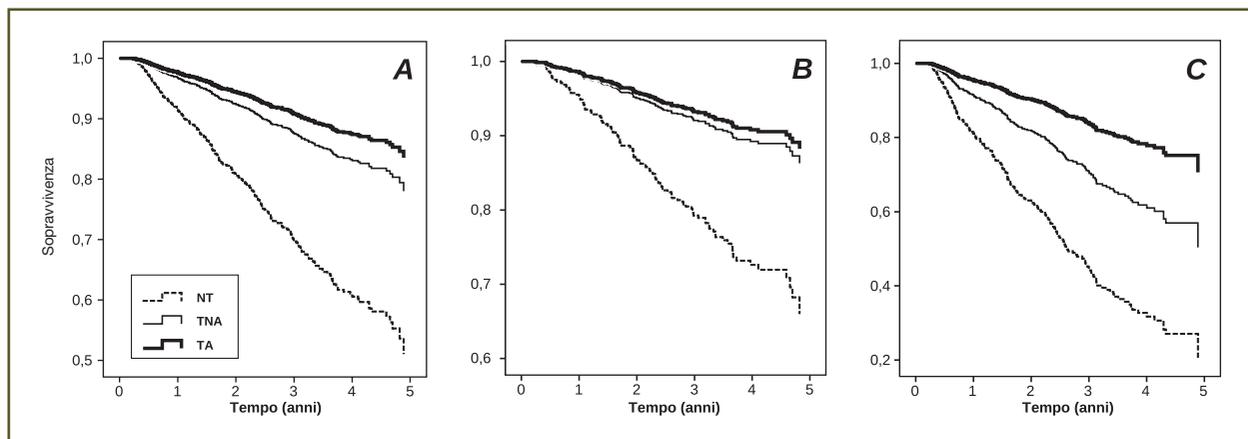
Non è disponibile, dunque, un numero sufficiente di trial clinici sugli effetti dei farmaci ipolipemizzanti nei soggetti ultraottantenni, e i dati di efficacia relativi alle statine, limitatamente ai soggetti inclusi in alcuni RCT, sono di incerta e rischiosa interpretazione, causa il numero limitato di individui considerati.

Tuttavia gli studi osservazionali potrebbero fornire alcune indicazioni aggiuntive. Nel Cardiovascular Health Study, con follow up protratto per 7,3 anni, l'uso di farmaci ipolipemizzanti è stato associato ad un rischio ridotto di eventi cardiovascolari in soggetti con oltre 65 anni (HR, 0,53; intervallo di confidenza al 95% (CI), 0,36-0,76) e i risultati sono apparsi sovrapponibili (ma non significativi) nei soggetti con più di 74 anni al basale (HR, 0,42; 95% CI, 0,15-1,14) (57). Ad un follow-up di 3 anni, 1.410 individui di età media 81 anni, LDL-C  $\geq$ 125 mg/dl e storia clinica di infarto miocardico, hanno presentato una riduzione del 50% di reinfarto o morte per causa cardiovascolare, del 60% di ictus e del 48% di scompenso cardiaco qualora trattati con statine; la riduzione degli eventi coronarici è risultata significativa anche negli ultra-novantenni (58). Un ampio studio condotto per 40 mesi su soggetti affetti da coronaropatia dimostrata all'esame angiografico, ha evidenziato un'associazione tra terapia con statine e riduzione della mor-

talità per tutte le cause fino ad un'età di 97 anni (59). I soggetti anziani erano meno frequentemente posti in trattamento con statine, ma il tasso di mortalità appariva ridotto in tutte le fasce d'età che utilizzavano tali farmaci; la RRR di mortalità è stata del 50% nei soggetti di età  $\geq 80$  anni, in confronto al 44% e al 30%, rispettivamente, per gli individui di 65-79 e  $< 65$  anni, anche dopo correzione per potenziali fattori confondenti. Questo studio presenta comunque alcune limitazioni: la mancata valutazione degli indici di fragilità, la mancata definizione di cause specifiche di mortalità e, come riconosciuto dagli stessi autori, una minore percentuale di soggetti diabetici o affetti da scompenso cardiaco tra coloro che erano in trattamento con statine. Quindi gli effetti benefici potrebbero derivare, almeno in parte, da una minore comorbilità; inoltre l'assunzione di statine è stata valutata al momento della dimissione ospedaliera, in assenza di un successivo controllo dell'aderenza alla prescrizione.

Prescrizione e aderenza al trattamento con statine incidono in misura distinta ma complementare sugli effetti benefici degli interventi di prevenzione. Il nostro grup-

po ha recentemente condotto uno studio prospettico in soggetti con recente infarto miocardico, con lo scopo di individuare una possibile correlazione tra prescrizione e aderenza ad interventi farmacologici e tasso di mortalità (60). L'analisi preliminare di database prescrittivi e clinico-amministrativi di tutta la popolazione residente nella provincia di Ferrara valutata per un periodo di 3 anni, ha consentito di identificare 1.529 soggetti con nuova diagnosi di infarto miocardico ed età  $72,6 \pm 13,0$  anni. Rispetto ai non utilizzatori, gli individui trattati con statine erano più giovani, prevalentemente maschi e più frequentemente assumevano altri farmaci cardiovascolari. Dopo aggiustamento per diverse variabili (età, sesso, coorte, farmacoterapia, comorbilità) la riduzione del rischio di mortalità nel gruppo trattato era pari al 63% nei soggetti non aderenti e al 73% negli aderenti alla terapia rispetto al gruppo dei non trattati ( $p < 0,001$ ), mentre per i soggetti di età superiore a 80 anni era del 57% e 78% rispettivamente (Figura 2, dati non pubblicati,  $p < 0,001$ ). Certamente non possiamo escludere che questi dati rappresentino, almeno in parte, il risultato di una



**Figura 2** - Studio ALARM2. Curve di sopravvivenza di Kaplan Meier in rapporto alla terapia con statine (TA, trattati e aderenti; TNA, trattati e non aderenti; NT, non trattati); (A) tutti i pazienti infartuati; (B) pazienti infartuati più giovani ( $< 80$  anni); (C) pazienti infartuati di età 80 anni o superiore.

causalità inversa o un bias da “utilizzatore sano”, ma la nostra analisi è stata corretta per il numero di patologie concomitanti ed ha ignorato gli eventi verificatisi nei primi 6 mesi dopo l'ospedalizzazione-indice, al fine di far emergere un ruolo indipendente della terapia sui tassi di mortalità.

L'esiguo utilizzo delle statine negli individui anziani potrebbe essere spiegato dai dubbi vantaggi connessi, non chiaramente definiti in questa fascia d'età. Inoltre con l'invecchiamento possono comparire molteplici malattie croniche, che potrebbero limitare il ricorso ad ulteriori misure farmacologiche preventive “di lusso”, come invece non si verifica nei soggetti più giovani con minore comorbilità o una inferiore severità clinica delle condizioni presenti (61). Uno studio retrospettivo di coorte condotto da Ko et al. ha rilevato un paradosso nel trattamento di soggetti anziani ad alto rischio (62): mentre la prescrizione di statine dovrebbe idealmente correlare con la probabilità futura di morte, all'opposto gli autori hanno evidenziato una minore prescrizione di terapia ipolipemizzante all'aumentare sia dell'età che del rischio cardiovascolare di base, anche dopo correzione per sesso, fattori socio-economici e residenza in ambienti rurali o urbani. Possibili spiegazioni sono la riluttanza dei soggetti anziani ad essere trattati con interventi multipli o il tentativo da parte dei medici curanti di semplificare la terapia o il timore che farmaci aggiuntivi riducano l'aderenza ai trattamenti già in corso o aumentino il rischio di interazioni farmacologiche ed effetti collaterali.

#### *Farmaci ipolipemizzanti ed eventi avversi*

I potenziali benefici della terapia con statine devono essere soppesati con i possibili effetti farmacologici avversi (EFA). Sono relativamente frequenti i disturbi muscolari (fino al 10-15% dei soggetti trattati) che

appaiono generalmente di scarsa rilevanza clinica ed in rapporto a dose e tipo di statina utilizzata (63). La rabdomiolisi, d'altra parte, è una condizione estremamente rara (meno di 1:10.000 persone-anno) ma potenzialmente fatale. La dolorabilità o il dolore muscolare lieve (mialgia) sono molto raramente prodromi di rabdomiolisi, essendo condizioni generalmente frequenti nella popolazione generale e correlate ad una varietà di condizioni comuni (esercizio fisico, alcolismo e tossicodipendenza, malattie osteo-muscolari, infezioni, ecc.). La miopatia con moderato incremento di CPK (<5-10 volte il limite superiore di norma) rappresenta invece una situazione intermedia che richiede adeguato follow-up ed una riduzione o sospensione della dose di statina, con possibile sua prudente reintroduzione successiva (64). L'incremento moderato e asintomatico delle transaminasi è descritto nell'1-3% dei pazienti trattati, mentre un danno epatico manifesto è considerato un evento eccezionale (65). Alle statine è stato inoltre attribuito un possibile effetto di tossicità a carico del Sistema Nervoso Centrale, ma non sono stati confermati i case-report e gli studi clinici che paventavano un declino cognitivo o ipotizzavano un incremento di ictus emorragici, ed alcuni autori hanno anche suggerito potenziali benefici (66, 67).

Nel complesso questi disturbi sono piuttosto comuni nel paziente anziano che spesso riferisce con riluttanza algie muscolo-scheletriche o altri sintomi che attribuisce aspecificamente al “diventar vecchi”. È stato osservato che l'età avanzata (in particolare >80 anni), il sesso femminile e la costituzione esile aumentano la probabilità di miopatia da statine (68). Anche la fragilità o sottostanti patologie croniche (in particolare l'insufficienza renale ed epatica) possono costituire fattori di rischio non modificabili nei soggetti anziani che,

riducendo il metabolismo e l'eliminazione delle statine, possono aumentarne la tossicità. Nella pratica clinica occorre tener presente che la miopatia indotta da statine può causare due conseguenze negative: diminuisce l'aderenza al trattamento anche in caso di modesta sintomatologia ed inoltre, per effetto di dolore o astenia, può compromettere parzialmente o totalmente l'autonomia funzionale del soggetto, con un impatto sfavorevole sulla qualità di vita.

Un fattore addizionale che contribuisce agli EFA in soggetti anziani può essere la concomitante assunzione di numerosi farmaci: si stima che due farmaci possano causare interazioni in 1/5 dei casi, quattro farmaci nel 50% e otto farmaci nella quasi totalità dei casi (69). Questo è particolarmente vero negli individui anziani, spesso polifarmacotrattati (70), e in rapporto all'utilizzo di alcune statine (simvastatina, lovastatina e atorvastatina) che presentano un metabolismo epatico condiviso con altri farmaci a livello del citocromo P450 isoenzima 3A4 (es. fibrati, ciclosporina, macrolidi, antimicotici, calcio-antagonisti, warfarin) (5, 71, 72). Sorprendentemente sono disponibili poche indagini relative a questo importante argomento: nello studio PRIMO (65) la presenza di terapie concomitanti alle statine era di per sé associata ad un incremento borderline dei sintomi muscolari (RR 1,15,  $p=0,081$ ), mentre la recente introduzione di un nuovo farmaco è stata identificata come fattore scatenante sintomi muscolari dal 30% dei pazienti.

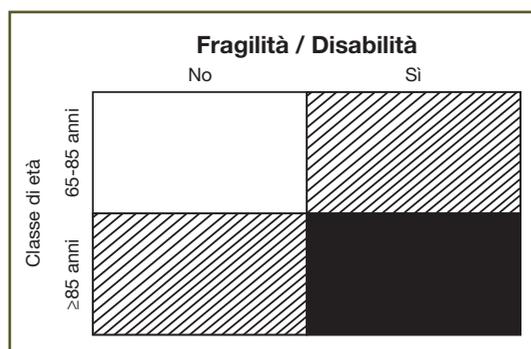
La prevenzione ed un loro riconoscimento precoce rappresentano i migliori approcci nella gestione degli EFA correlati alle statine e consentono di evitare sequele più gravi anche nei soggetti anziani. Può essere utile intraprendere un trattamento farmacologico a basso dosaggio, incrementandolo gradualmente; i pazienti, inoltre, dovrebbero essere adeguatamente

informati sul rischio di effetti muscolari e su possibili interazioni farmacologiche, mentre sintomi muscolari di natura apparentemente inspiegata dovrebbero essere riferiti immediatamente al medico curante.

### **Popolazione anziana e linee guida cardiovascolari**

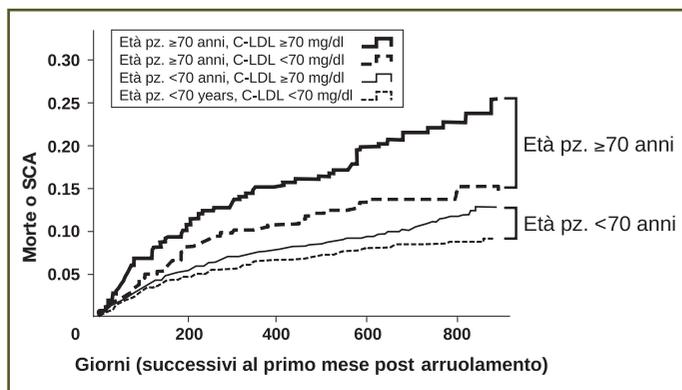
Mentre le linee guida europee sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari non dedicano particolare attenzione al paziente anziano (73) e una recente "Consensus Conference" sul rischio cardiometabolico considera i soggetti anziani come sottogruppo che necessita di più attenta valutazione (74), il National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) fornisce indicazioni più accurate (2). Dopo aver premesso che l'efficacia della riduzione dei livelli di C-LDL negli anziani è sovrapponibile a quella dei soggetti più giovani, viene dato risalto ad argomenti che possono limitare le potenziali indicazioni al trattamento, come l'elevato costo della terapia con statine, la scarsa affidabilità degli strumenti atti a valutare il rischio cardiovascolare globale nel soggetto anziano, e i limiti all'utilizzo dei metodi diagnostici non invasivi per riconoscere la presenza di aterosclerosi subclinica e meglio selezionare i candidati ad un trattamento ipolipemizzante intensivo.

Gli interventi dietetici e le modificazioni comportamentali, inclusi l'abolizione del fumo di sigaretta e l'incremento dell'attività fisica, devono essere incentivati nei soggetti anziani al pari dei soggetti più giovani (in particolare nel soggetto a rischio cardiovascolare non particolarmente elevato); viene anche riaffermata la correzione dei fattori di rischio cardiovascolare concomitanti (ipertensione arteriosa, diabete). D'altra parte deve essere riconosciuto



**Figura 3** - Rappresentazione schematica delle indicazioni al trattamento farmacologico ipolipemizzante in rapporto ad età e condizioni patologiche concomitanti nei pazienti anziani ad elevato rischio CV. Area bianca: la terapia è indicata; area tratteggiata: indicazioni contrastanti; area nera: la terapia non è indicata.

che molti soggetti anziani sono strettamente radicati nelle proprie abitudini e difficilmente convinti a modificare lo stile di vita; consigli alimentari perentori possono inoltre comportare indebite restrizioni alimentari e aumentare il rischio di malnutrizione (ad es. latte e prodotti caseari la cui ingestione, quantunque potenzialmente ipercolesterolemizzante, contrasta la comparsa di osteoporosi).



**Figura 4** - Rapporto tra raggiungimento e non-raggiungimento degli obiettivi di C-LDL suggeriti dal NCEP (70 mg/dl) a 30 giorni e il rischio successivo di eventi clinici (morte o sindrome coronarica acuta richiedente l'ospedalizzazione, SCA) in soggetti con più o meno di 70 anni (Modificato da (78)).

Il giudizio clinico assume pertanto un ruolo preminente nel valutare l'indicazione a terapie ipolipemizzanti in soggetti anziani: comorbidità, età biologica e funzionale, aspettativa di vita, stato cognitivo, condizioni socio-economiche, stima del rischio cardiovascolare rappresentano importanti fattori che modulano la decisione finale se trattare o meno il paziente (Figura 3). Una revisione del NCEP-ATP III suggerisce di trattare in modo aggressivo con statine i soggetti a rischio cardiovascolare molto elevato, al fine di ottenere livelli di C-LDL inferiori a 70 mg/dl (1,8 mmol/l) (75). Negli ultrasessantenni con sindrome coronarica acuta e dimessi da un reparto ospedaliero con statine ad alto dosaggio (76), il raggiungimento di questi nuovi target terapeutici risulta apparentemente sicuro e può comportare una riduzione degli eventi quattro volte superiore rispetto alla controparte più giovane (Figura 4).

## Conclusioni

La relazione tra colesterolo e malattia cardiovascolare negli anziani appare piuttosto complessa. Peraltro in questa specifica popolazione ad elevata prevalenza di malattia cardiovascolare, piccole variazioni del rischio relativo di malattia coronarica attribuibili alla colesterolemia sono associate ad un considerevole incremento del rischio assoluto. Ciò suggerisce che può risultare inappropriato escludere soggetti anziani da un programma di screening della colesterolemia, ma indica anche la necessità di eseguire un approfondimento del profilo lipidico (in particolare la determinazione del C-HDL in aggiunta al CT e C-LDL) ed una consensuale valutazione clinica non superficiale prima di stabilire l'indicazione al trattamento farmacologico. Se quest'ultimo appare opportuno può essere sufficiente ricorrere a bassi

dosaggi di statine dotate di adeguata efficacia: come visto il frequente utilizzo contemporaneo di numerosi farmaci, l'elevato rischio di interazioni e considerazioni farmacoeconomiche stanno alla base di questa raccomandazione. È pur vero che una limitata esperienza clinica mostra che anche elevati dosaggi di statine sono dotati di un buon profilo di sicurezza nei soggetti anziani, specie se a rischio CV molto elevato. Una volta iniziato il trattamento farmacologico, questo deve essere proseguito indefinitamente, poiché la scarsa adesione terapeutica influenza negativamente i costi sanitari attuali senza rappresentare una efficace prevenzione degli eventi cardiovascolari futuri e delle spese connesse. Per ottimizzare l'intervento preventivo riteniamo pertanto indicato non solo considerare la reale necessità del farmaco ipolipemizzante, e la specifica molecola e dose da utilizzare, ma anche i fattori sociali e clinici che possono interferire con l'ottimale adesione al trattamento.

## Bibliografia

- Guralnik JM, Ferrucci L. Demography and epidemiology. In: Principles of geriatric medicine and gerontology. Hazard WR, Blass JP, Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, eds. McGraw Hill, New York. 2003; 53-75.
- Expert panel: 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.
- Lang PO, Michel JP, Zekry D. Frailty syndrome: a transitional state in a dynamic process. *Gerontology*. 2009; 55: 539-49.
- Maraldi C, Ble A, Zuliani G, et al. Association between anemia and physical disability in older patients: role of comorbidity. *Aging Clin Exp Res*. 2006; 18: 485-92.
- Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev*. 2009; 41: 67-76.
- Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med*. 1992; 152: 56-64.
- Castelli WP, Anderson K, Wilson PW, Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Epidemiol*. 1992; 2: 23-8.
- Brescianini S, Maggi S, Farci G, et al. Low total cholesterol and increased risk of dying: are low levels clinical warning signs in the elderly? Results from the Italian longitudinal study on aging. *J Am Geriatr Soc*. 2003; 51: 991-6.
- Schatz IJ, Masaki K, Yano K, Chen R, Rodriguez BL, Curb JD. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet*. 2001; 358: 351-5.
- Kozarevic D, McGee D, Vojvodic N, et al. Serum cholesterol and mortality. The Yugoslavia Cardiovascular Disease Study. *Am J Epidemiol*. 1981; 114: 21-8.
- Simons LA, Simons J, Friedlander Y, McCallum J. Cholesterol and other lipids predict coronary heart disease and ischemic stroke in the elderly, but only in those below 70 years. *Atherosclerosis*. 2001; 159: 201-8.
- Foody JM, Rathore SS, Galusha D, et al. Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors in older persons with acute myocardial infarction: evidence for an age-statin interaction. *J Am Geriatr Soc*. 2006; 54: 421-30.
- Iversen A, Jensen JS, Scharling H, Schnohr P. Hypercholesterolemia and risk of coronary heart disease in the elderly. Impact of age. The Copenhagen City Heart Study. *Eur J Int Med*. 2009; 20: 139-44.
- 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.
- Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, et al. Clarifying the direct relation between total

- cholesterol levels and death from coronary heart disease in older persons. *Ann Int Med.* 1997; 126: 753-60.
16. Prospective Study Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55000 vascular deaths. *Lancet.* 2007; 370: 1829-39.
  17. Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, et al. HDL cholesterol predicts coronary heart disease mortality in older persons. *JAMA.* 1995; 274: 539-44.
  18. Volpato S, Leveille SG, Corti MC, Harris TB, Guralnik JM. The value of serum albumin and high-density lipoprotein cholesterol in defining mortality risk in older persons with low serum cholesterol. *J Am Geriatr Soc.* 2001; 49: 1142-7.
  19. Zuliani G, Palmieri E, Volpato S, et al. High-density lipoprotein cholesterol strongly discriminates between healthy free-living and disabled octo-nonagenarians: a cross sectional study. *Aging.* 1997; 9: 335-41.
  20. Zuliani G, Romagnoni F, Bollini C, Leoci V, Soattin L, Fellin R. Low levels of high-density lipoprotein cholesterol are a marker of disability in the elderly. *Gerontology.* 1999; 45: 317-22.
  21. Volpato S, Leveille SG, Corti MC, Harris TB, Guralnik JM. The value of serum albumin and high-density lipoprotein cholesterol in defining mortality risk in older persons with low serum cholesterol. *J Am Geriatr Soc.* 2001; 49: 1142-7.
  22. Volpato S, Ble A, Metter EJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and objective measures of lower extremity performance in older nondisabled persons: the InChianti study. *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56: 621-9.
  23. Vigna GB, Zuliani G, Fellin R. Hypercholesterolemia and the ageing subject. *Eur J Intern Med.* 2010; 21, e19.
  24. Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Bergman H. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2009; 103: 1616-21.
  25. Kanapuru B, Ershler WB. Inflammation, coagulation, and the pathway to frailty. *Am J Med.* 2009; 122: 605-13.
  26. Walter M. Interrelationships among HDL metabolism, aging and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29: 1244-50.
  27. Nago N, Ishikawa S, Goto T, Kayaba. Low cholesterol is associated with mortality from stroke, heart disease, and cancer: the Jichi medical school cohort study. *J Epidemiol.* 11, 2010 [Epub ahead of print].
  28. Brown AJ. Cholesterol, statins and cancer. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007; 3: 135-41.
  29. Di Vizio D, Solomon KR, Freeman MR. Cholesterol and cholesterol-rich membranes in prostate cancer: an update. *Tumori.* 2008; 94: 633-9.
  30. Vigna GB, Fellin R. Pharmacotherapy of dyslipidemias in the adult population. *Expert Opin Pharmacother.* 2010; 11: 3041-52.
  31. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2003; 361: 1149-58.
  32. Neil HA, DeMicco DA, Luo D, et al. Analysis of efficacy and safety in patients aged 65–75 years at randomization. *Diabetes Care.* 2006; 29: 2378-84.
  33. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet.* 2006; 368: 1155-63.
  34. Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, Shepherd J, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010; 152: 488-96.
  35. Miettinen TA, Pyörälä K, Olsson AG, et al. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris. findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation.* 1997; 96: 4211-8.
  36. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events af-

- ter myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1996; 335: 1001-9.
37. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1998; 339: 1349-57.
  38. 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.
  39. Shepherd J, Blaw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002; 360: 1623-30.
  40. GISSI-HF investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008; 372: 1231-9.
  41. Thavandiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary Prevention of cardiovascular diseases with statin therapy. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2006; 166: 2307-13.
  42. 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.
  43. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators: Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010; 376: 1670-81.
  44. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008; 359: 2195-207.
  45. Mora S, Glynn RJ, Hsia J, MacFadyen JG, Genest J, Ridker PM. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation.* 2010; 121: 1069-77.
  46. Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJM, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients. A hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 37-45.
  47. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes the MIRACL Study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001; 285: 1711-8.
  48. Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, Luo D, Jamieson MJ. Effects of high-dose atorvastatin in patients >65 years of age with acute coronary syndrome (from the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering [MIRACL] Study). *Am J Cardiol.* 2007; 99: 632-5.
  49. Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation.* 2007; 115: 700-7.
  50. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, et al. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22: 6A-13A.
  51. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007; 357: 2248-61.
  52. GISSI-HF investigators: effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008; 372: 1231-9.
  53. Horwich TB, Hamilton MA, MacLellan WR, Fonarow GC. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. *J Card Fail.* 2002; 8: 216-24.
  54. Fonarow GC: Statins and n-3 fatty acid supplementation in heart failure. *Lancet.* 2008; 372: 1195-1196.
  55. Ganz DA, Kuntz KM, Jacobson GA, Avorn J. Cost-effectiveness of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor

- therapy in older patients with myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 2000; 132: 780-7.
56. Heart Protection Study Collaborative Group. Cost-effectiveness of simvastatin in people at different levels of vascular disease risk: economic analysis of a randomised trial in 20536 individuals. *Lancet.* 2005; 365: 1779-85.
  57. Lemaitre RN, Psaty BM, Heckbert SR, Kronmal RA, Newman AB, Burke GL. Therapy with hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors (statins) and associated risk of incident cardiovascular events in older adults. Evidence from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 1395-400.
  58. Aronow WS, Frishman WH. Management of hypercholesterolemia in older persons for the prevention of cardiovascular disease. *Cardiol Review.* 2010; 18: 132-40.
  59. Allen Maycock CA, Muhlestein JB, Horne BD, et al. Statin therapy is associated with reduced mortality across all age groups of individuals with significant coronary disease, including very elderly patients. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40: 1777-85.
  60. Satta E, Vigna GB, Veronesi C, Vagnoni E, Buda S, Degli Esposti L. Secondary prevention of myocardial infarction and long-term adherence to statin therapy: data from the ALARM2 investigation. Abstract XXIV congresso nazionale SISA, Rome 24-27 november 2010; 96.
  61. Redelmeier DA, Tan SH, Booth GL. The treatment of unrelated disorders in patients with chronic medical diseases. *N Engl J Med.* 1998; 338: 1516-20.
  62. Ko DT, Mamdani M, Alter DA. Lipid-lowering therapy with statins in high-risk elderly patients. The treatment-risk paradox. *JAMA.* 2004; 291: 1864-70.
  63. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients - The PRIMO Study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005; 19: 403-14.
  64. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association statin safety assessment Task Force. *Am J Cardiol.* 2006; 97 (Suppl.): 89C-94C.
  65. Kinman N, Hultcrantz R. Lipid lowering medications and hepatotoxicity. *J Intern Med.* 2001; 250: 183-5.
  66. Kandiah N, Feldman HH. Therapeutic potential of statins in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci.* 2009; 283: 230-4.
  67. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 453-63.
  68. Schech S, Graham D, Staffa J, et al. Risk factors for statin-associated rhabdomyolysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007; 16: 352-8.
  69. Weideman RA, McKinney WP, Bernstein IH. Predictors of potential drug interactions. *Hosp Pharm.* 1998; 33: 835-40.
  70. Steinman MA, Hanlon JT. Managing medications in clinically complex elders. There's got to be a happy medium. *JAMA.* 2010; 304: 1592-601.
  71. Corsini A. The safety of HMG-CoA reductase inhibitors in special populations at high cardiovascular risk. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2003; 17: 265-85.
  72. Bottorff MB. Statin safety and drug interactions: clinical implications. *Am J Cardiol.* 2006; 97 (Suppl.): 27C-31C.
  73. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Atherosclerosis.* 2007; 194: 1-45.
  74. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 1512-24.
  75. 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.
  76. Ray KK, Bach RG, Cannon CP, et al. Benefits of achieving the NCEP optional LDL-C goal among elderly patients with ACS. *Eur Heart J.* 2006; 27: 2310-6.