

PREVENZIONE

PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA DELL'ATEROSCLEROSI. CENNI STORICI E LINEE GUIDA

SERGIO D'ADDATO, LUIGI CATTIN

La prevenzione primaria

La vera e propria epidemia di malattie cardiovascolari, infarto del miocardio e ictus ischemico in particolare, che ha colpito il mondo occidentale nella seconda metà del 20° secolo ha indotto le organizzazioni sanitarie dei singoli paesi a proteggere i propri cittadini attraverso politiche attive, ben rappresentate dalla piramide della prevenzione. La base della piramide è costituita dalla cosiddetta prevenzione primordiale rivolta a tutta la popolazione attraverso il

miglioramento della qualità di vita, la riduzione dell'inquinamento ambientale, il contrasto al rischio nei luoghi di lavoro, la sorveglianza della filiera alimentare. Inoltre, la politica sanitaria si è rivolta a favorire comportamenti virtuosi da parte dei cittadini attraverso una legislazione di lotta al fumo di sigaretta e l'informazione sui rischi della sedentarietà e sulle scelte alimentari idonee a preservare la salute. Il gradino intermedio è indirizzato all'individuazione e al contrasto dei singoli fattori di rischio; coinvolge direttamente l'operato del medico la cui azione, faccia a faccia, è rivolta alla diagnosi e al trattamento dei fattori di rischio primario (Tabella 1), come l'ipertensione arteriosa, l'ipercolesterolemia, il diabete mellito, ma anche all'individuazione e al contrasto a stili di vita inadeguati come l'abitudine al fumo, la sedentarietà, l'eccesso alimentare con il conseguente sovrappeso e obesità. Anche in questa fase interviene la politica sanitaria con programmi volti a favorire l'accesso alle cure primarie da parte dei cittadini di tutte le età e la creazione di consultori e di ambulatori dedicati alla prevenzione. All'apice della piramide si colloca la prevenzione secondaria dedicata specificamente alla cura e alla riduzione

Tabella 1 - Fattori di rischio cardiovascolare.

NON MODIFICABILI
Età: rischio aumenta progressivamente con l'avanzare dell'età
Sesso maschile: nella donna il rischio aumenta dopo la menopausa
Familiarità: parenti di 1° grado con eventi cardiovascolari in età inferiore a 55 anni negli uomini e di 65 anni nelle donne
MODIFICABILI
Dislipidemia
Diabete mellito
Iperensione arteriosa
Fumo

del rischio di recidiva delle complicanze dell'aterosclerosi rappresentate, non solo dalle sindromi coronariche acute (infarto del miocardio, angina instabile), dall'angina stabile, dalla rivascularizzazione coronarica, dall'ictus ischemico e da quello transitorio (TIA), ma anche dai cosiddetti equivalenti ischemici come il diabete mellito con danno d'organo, l'arteriopatia obliterante degli arti inferiori, l'aneurisma dell'aorta addominale, le placche stenosanti rilevate all'angiografia coronarica o all'ultrasonografia carotidea e l'insufficienza renale cronica.

Cenni Storici

Nel tracciare brevemente la storia moderna della prevenzione cardiovascolare è d'obbligo iniziare da Ancel Keys, che nei primi anni '50 cominciò ad interessarsi dei rapporti tra alimentazione e bassa incidenza di malattie cardiovascolari rilevata in alcune regioni del meridione d'Italia e nell'isola di Creta e che promosse il Seven Countries Study (1), che confermò come

all'alimentazione fosse dovuto lo straordinario effetto benefico e che divulgò come *mediterranean diet* nel libro "Eat well and stay well" (2). Lo studio ha rappresentato il primo esempio di confronto fra coorti di paesi diversi, evidenziando grandi differenze di incidenza e mortalità cardiovascolare correlate con i maggiori fattori di rischio, colesterolemia e pressione arteriosa in particolare.

Il Framingham Heart Study (3), iniziato nel 1948 nella cittadina di Framingham (Massachusetts) con 5.209 uomini e donne, ha rappresentato il prototipo degli studi epidemiologici, che nel corso di 3 generazioni ha seguito nel tempo quasi 15.000 partecipanti di una popolazione ben caratterizzata dal punto di vista clinico e genetico. Al di là di alcuni difetti metodologici, lo studio ha evidenziato il ruolo dei cosiddetti fattori di rischio, correlando gli eventi cardiovascolari con lo stile di vita e i fattori ambientali e creando il *Framingham Risk Score* per stimare il rischio cardiovascolare individuale a 10 anni, anche in individui senza malattia cardiovascolare nota. Sulla

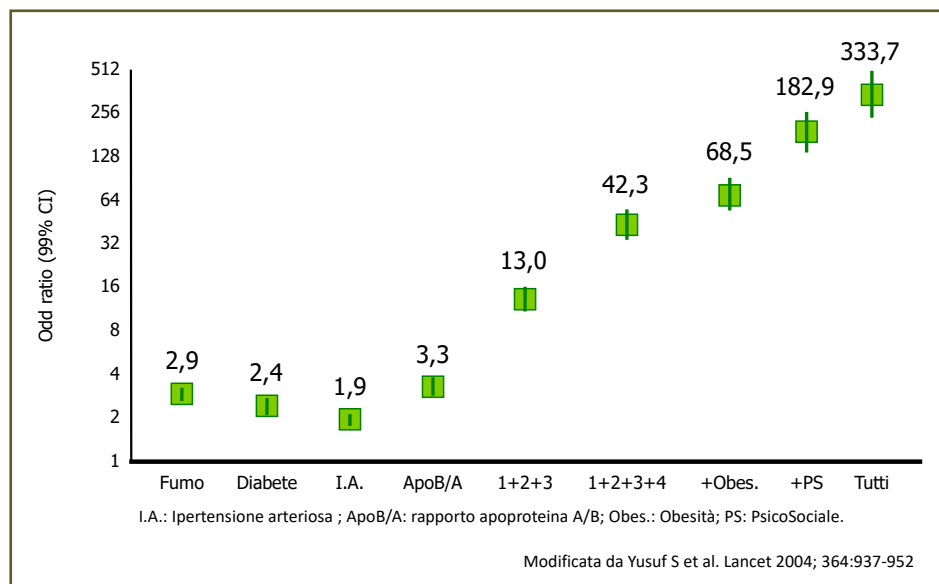


Figura I - Studio Interheart - rischio di infarto miocardico acuto in presenza di fattori di rischio cardiovascolare multipli (moltiplicazione del rischio).

scia di questi 2 primi studi, sono iniziati molti grandi studi osservazionali che hanno confermato, oltre al ruolo dell'alimentazione e dell'esercizio fisico regolare nel mantenimento della salute, grandi differenze di rischio cardiovascolare tra maschi e femmine e che la salute cardiovascolare dell'individuo e della comunità è minacciata dal fumo di sigaretta. In Italia vanno ricordati, oltre alla sezione italiana del Seven Countries e dello studio Monica (4), il Brisighella Heart Study (5), iniziato nel 1972 come studio osservazionale per monitorare il *trend* spontaneo dei fattori di rischio in relazione all'incidenza delle malattie cardiovascolari in una popolazione rurale. Dal 1984 è diventato uno studio di intervento con l'obiettivo di modificare i fattori di rischio e l'incidenza di malattie cardiovascolari mediante un intervento sull'alimentazione e l'attività fisica. L'interazione tra fattori di rischio determina la moltiplicazione del rischio e la necessità di fare riferimento al **rischio assoluto** nel linguaggio della prevenzione. Lo studio "Interheart" (6) ha confermato che 9 fattori di rischio facilmente misurabili (fumo, ipertensione, diabete, dislipidemia, obesità addominale, stress, inattività fisica, scarsa assunzione di frutta e verdura, abolizione dell'alcol), spiegano oltre il 90% degli infarti del miocardio nella popolazione, inoltre che i fattori di rischio, interagendo tra loro, moltiplicano il rischio assoluto (Figura 1).

Linee Guida

A partire dalla definizione di **fattore di rischio**, come elemento in grado di aumentare la probabilità di un evento cardiovascolare in un determinato periodo di tempo, il **rischio relativo** è definito dal rapporto fra il rischio di un evento negli esposti al fattore di rischio rispetto ai non esposti, quindi il suo utilizzo è per defini-

zione limitato dall'incerta attribuzione del rischio di evento nella popolazione di riferimento. Nelle ultime 2 decadi del secolo scorso è emerso chiaramente che alla base dell'approccio corrente alla prevenzione primaria vi è il concetto di **rischio assoluto**, calcolato come probabilità osservata o calcolata di un evento cardiovascolare in una determinata popolazione in un tempo definito. Vi è consenso unanime sul fatto che scelta e intensità delle terapie mirate alla riduzione del rischio devono essere correlate al livello del rischio cardiovascolare assoluto. I vantaggi di questo approccio sono rappresentati innanzitutto dall'identificazione di soggetti ad alto rischio che meritano maggiore attenzione clinica e interventi immediati per ridurre il rischio, si può inoltre graduare l'intensità degli interventi di prevenzione sulla base del rischio teorico stimato e motivare i pazienti ad una maggiore aderenza alla terapia.

Come si calcola il rischio negli adulti in prevenzione primaria? La Società Europea di Cardiologia (ESC), congiuntamente alla Società Europea dell'Aterosclerosi (EAS) hanno sviluppato nel 2003 la carta europea del rischio cardiovascolare utilizzando i dati derivati da 12 coorti europee (in tutto 205.178 partecipanti), che coprono aree a differente rischio cardiovascolare (7); in questo modo la predizione di morte può essere specifica per area geografica considerata, rispettivamente a bassa e ad alta mortalità cardiovascolare: si definisce basso rischio la probabilità di morte a 10 anni <1%, moderato un *risk SCORE* $\geq 1\%$ <5%, alto un *risk SCORE* tra 5% e 10% e molto alto un *risk SCORE* >10%. In parallelo l'American College of Cardiology (ACC) e l'American Heart Association (AHA) hanno sviluppato un algoritmo (Pooled Cohort Equations o PCE) che, a differenza del *risk SCORE* europeo, stima il rischio di malattia a 10 anni. Non è la sola differenza tra i 2

sistemi, perché l'algoritmo, derivato da popolazioni americane, non può essere riferito a popolazioni di altri paesi con differente rischio cardiovascolare.

La prima tappa per definire il rischio in un soggetto in prevenzione primaria è la raccolta di un'accurata storia clinica, comprendente la familiarità per fattori di rischio ed eventi ischemici precoci, lo stile di vita (fumo, alimentazione, attività fisica) ed eventuali malattie concomitanti. Deve essere quindi condotto un esame obiettivo completo comprendente i parametri antropometrici, la misura della pressione arteriosa ad entrambi gli arti, controllandola nelle visite successive nel braccio dove è più alta, della circonferenza addominale, la presenza di soffi arteriosi e l'eventuale presenza di arco corneale giovanile e di xantomatosi. Vanno richiesti al laboratorio i parametri ematochimici essenziali come assetto lipidico, creatininemia, glicemia ed emoglobina glicata.

La seconda tappa è rappresentata dalla definizione del rischio di morte a 10 anni nei soggetti di età compresa tra 40 e 75

anni, utilizzando le carte europee, con riferimento specifico all'area geografica a maggior o minore incidenza di cardiopatia ischemica (ESC CVD Risk Calculation App). I soggetti più giovani, di età compresa tra 20 e 40 anni possono presentare rilevanti fattori individuali di rischio, ma per la giovane età vengono considerati dalle carte a rischio basso a 10 anni; in questi casi è preferibile rilevare il rischio con orizzonte temporale più lungo, il cosiddetto *lifetime risk* che valuta le conseguenze cardiovascolari a lungo termine di un singolo fattore particolarmente elevato. Ad esempio, nel National Health and Nutrition Examination Survey dal 2003 al 2006, in più della metà della popolazione adulta la stima del rischio a 10 anni è inferiore al 10%, mentre la stima del rischio *lifetime* supera il 39%. Nel singolo soggetto, la scelta di somministrare farmaci in prevenzione primaria deve scaturire dalla valutazione del **rischio assoluto** (Figura 2), considerando l'eventuale presenza individuale di fattori in grado di aumentare il rischio (Tabella 2), coinvolgendolo direttamente nella valutazione

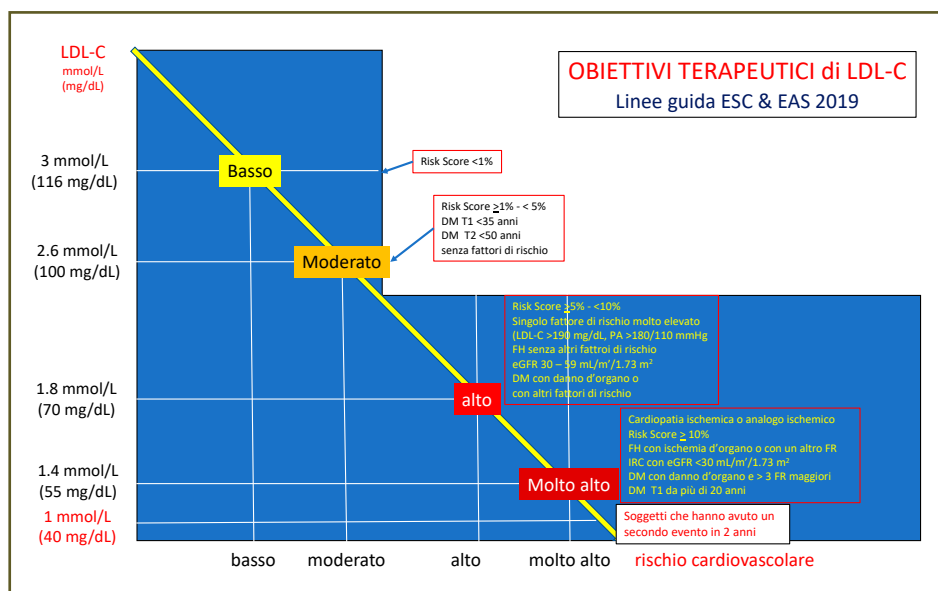


Figura 2 - Obiettivi terapeutici della terapia ipocolesterolemizzante.

del rapporto rischio/beneficio della terapia, individuando gli obiettivi nel tempo e stringendo un vero e proprio patto per la salute; soltanto il suo convincimento ne garantisce l'aderenza alla terapia.

Mentre non vi sono dubbi sulla decisione di limitarsi a modificare lo stile di vita nei soggetti a rischio basso e di raccomandare la terapia farmacologica nel rischio alto e molto alto, la decisione può essere problematica nel rischio intermedio (*risk SCORE* $\geq 1\%$ $< 5\%$). L'esito degli esami strumentali può indirizzare la scelta, in particolare l'esame ecografico delle carotidi e il cosiddetto *Calcium Score*. Nel primo caso l'assenza di placche può ridurre il rischio da intermedio a basso e portare alla decisione di non impiegare statine, mentre la presenza di placche emodinamicamente significative o a bassa/disomogenea ecogenicità può aumentarlo da intermedio ad alto e indirizzare la scelta verso l'impiego delle statine. Un metodo più costoso, ma più efficace per definire la presenza di aterosclerosi subclinica, utile a riclassificare ai fini della terapia i soggetti a rischio intermedio, è rappresentato dalla misura del calcio coronarico (8), il cosiddetto *Calcium*

Score o *CAC Score* (*CAC Score Reference Values* - disponibile al: <https://www.mesa-nhlbi.org/Calcium/input.aspx>). Con i moderni tomografi, la quantità di radiazioni è molto limitata (~1 millisievert), pari a quella erogata da una mammografia bilaterale; le possibilità di riclassificazione sono 3:

- 1) *CAC Score* di 0 AU indica l'assenza di aterosclerosi subclinica e che il rischio di morte a 10 anni è basso (*risk Score* $< 1\%$), a meno che non sia presente stretta familiarità per eventi cardiovascolari precoci, diabete mellito o il soggetto non sia un forte fumatore; la persistenza in una classe di rischio intermedio dovrebbe indurre a ripetere l'esame dopo 5 anni;
- 2) *CAC Score* compreso tra 1 e 99 AU indica la presenza di aterosclerosi subclinica per cui, pur senza modificare il rischio calcolato a 10 anni, si dovrebbe procedere alla somministrazione di statine;
- 3) con un *CAC Score* uguale o superiore a 100 AU, il soggetto asintomatico dovrebbe essere riclassificato a rischio alto (*risk SCORE* tra 5% e 10%) e fortemente raccomandata la terapia con statine potenti.

Tabella 2 - Fattori che aumentano il rischio globale.

Storia familiare di cardiopatia ischemica precoce (maschi <55 anni, femmine <65 anni)
Sindrome metabolica
Insufficienza renale cronica (eGFR 15-59 mL/min/1.73 m ² con o senza albuminuria)
Infiammazione cronica (es. psoriasi, AR, HIV/AIDS ecc.)
Storia di menopausa precoce (prima di 40 anni) e di preeclampsia gravidica
Etnia a rischio cardiovascolare aumentato (es. asiatici, afro-americani)
Biomarcatori di rischio cardiovascolare: - ipertrigliceridemia poligenica (150-800 mg/dL) - Lp(a) elevato (> 50 mg/dL) - apoB elevata (> 130 mg/dL) - ABI <0.9

La prevenzione primaria nell'anziano

Uno dei problemi ancora irrisolti dalle linee guida è l'impiego di statine in prevenzione primaria nel soggetto ipercolesterolemico di età avanzata. Il Copenhagen General Population Study (9) che ha arruolato 91.131 soggetti di età compresa tra 20 e 100 anni, ha registrato nel corso di 7,7 anni (SD3.2) 1.515 infarti. Negli anziani di età compresa tra 70-100 anni con elevato LDL colesterolo il rischio di infarto del miocardio è aumentato del 34% per 1 mmol/L di aumento della colesterolemia LDL (HR

1,34, 95% CI 1,27-1,41), in particolare nelle coorti più vecchie. Il rischio di infarto è risultato particolarmente elevato negli anziani di età compresa tra 80-100 anni con LDL colesterolo uguale o superiore a 190 mg/dL (HR 2,99, 95% CI 1,71-5,23). Nella meta-analisi di Sabatine MS et al. (10) che ha incluso 29 trial randomizzati, controllati, per complessivi 244.090 soggetti, di cui 21.492 di età uguale o superiore a 75 anni, il trattamento ipocolesterolemizzante ha ridotto il rischio di eventi coronarici maggiori del 26% per 1 mmol/L di riduzione del colesterolo LDL (RR 0,74 [95% CI 0,61-0,89]; $p=0,0019$). Le evidenze scaturite da questi studi portano a concludere che la terapia con statine dovrebbe essere raccomandata anche in prevenzione primaria nell'anziano con valori elevati di colesterolo LDL, in buone condizioni psico-fisiche, la cui prospettiva di vita sia ritenuta sufficientemente lunga da consentirgli di godere i benefici della prevenzione primaria.

La prevenzione secondaria

Per prevenzione secondaria dell'aterosclerosi intendiamo la prevenzione della recidiva di infarto miocardico, di ictus cerebrali e la prevenzione di amputazione degli arti inferiori per arteriopatia periferica. Un primo evento cardiovascolare costituisce di per sé un fattore di rischio per un evento successivo: avere già avuto un infarto miocardico acuto (IMA) espone ad un rischio 6-7 volte maggiore di averne un altro (11), e di 3-4 volte di avere un ictus o un attacco ischemico transitorio (AIT). Nei soggetti che hanno già avuto un ictus il rischio di avere un infarto è maggiore di 2-3 volte e quello di aver un altro ictus o AIT di 9 volte. Per i pazienti con arteriopatia periferica il rischio di avere un infarto è maggiore di 4 volte, quello di avere un ictus o un AIT di 2-3 volte.

In questa parte incentreremo la nostra attenzione in particolare su uno dei determinanti maggiori del rischio cardiovascolare, ovvero la dislipidemia, andando ad analizzare come le linee guida più recenti affrontano l'argomento. Le ultime linee guida sulla prevenzione degli eventi cardiovascolari con la terapia ipocolesterolemizzante sono state pubblicate nel 2019 a cura dell'ESC e dell'EAS (12). Vengono considerati in prevenzione secondaria, soggetti con le seguenti caratteristiche: documentata malattia cardiovascolare (infarto miocardico, angina, rivascolarizzazione coronarica, ictus o AIT e arteriopatia periferica); diagnostica per immagini con inequivocabile documentazione di lesioni aterosclerotiche (placca coronarica all'angiografia o alla Tac coronarica, malattia multivasale con due coronarie maggiori con stenosi >50%, ecografia carotidea con dimostrazione di placche aterosclerotiche). Per quanto riguarda l'arteriopatia periferica degli arti inferiori, nella metodica diagnostica è stato inserito anche l'indice di pressione sistolica (rapporto tra la pressione sistolica misurata alla caviglia e quella misurata al braccio), il rapporto <0,9 o >1,4 è indicativo di ischemia periferica o di rigidità vascolare e predittivo di mortalità e morbilità cardiovascolare. In questa categoria può essere inserito come equivalente ischemico anche il paziente con aneurisma dell'aorta addominale.

Le linee guida pongono attenzione anche su particolari tipi di popolazioni. Nelle donne, al pari degli uomini, il ruolo della terapia ipolipemizzante con statine, da sole o associate (Ezetimibe, Fenofibrato, PCSK9i), viene ribadito come fondamentale nella prevenzione di nuovi eventi cardiovascolari. Negli anziani la terapia con statine ha dimostrato una riduzione degli eventi cardiovascolari del 21% per mmol/L di riduzione di LDL colesterolo (LDL-C), in

particolare nei soggetti in prevenzione secondaria anche di età maggiore ai 75 anni. Le linee guida raccomandano di porre particolare attenzione ai soggetti in politerapia e con comorbidità, maggiormente suscettibili ai possibili effetti collaterali dei farmaci ipolipemizzanti. Anche le linee guida del 2019 (12) considerano i diabetici equivalenti a soggetti in prevenzione secondaria, in particolare quelli che hanno già manifestazioni di danno d'organo (nefropatia, retinopatia, neuropatia). Inoltre, viene sottolineato come in questi soggetti spesso coesistono ipertensione arteriosa, obesità, dislipidemia, steatosi epatica non alcolica ovvero sindrome metabolica sfociata in diabete franco; viene raccomandato di considerare, oltre a LDL-colesterolo, il carico globale delle lipoproteine aterogene, valutando la colesterolemia non HDL (Colesterolo totale - HDL colesterolo) che esprime la quantità di particelle veicolate dall'apolipoproteina B (ApoB). I pazienti con ipercolesterolemia familiare vengono considerati ad alto rischio anche in assenza di altri fattori di rischio; la presenza di un altro fattore di rischio maggiore o una storia di malattia cardiovascolare li pone nella categoria a rischio molto alto (Figura 2).

Una volta definito il rischio assoluto, le linee guida indicano i livelli *target* da raggiungere per LDL-C. Nei soggetti a rischio

molto alto, ovvero tutti i soggetti in prevenzione secondaria, il livello di LDL-C da raggiungere è stato abbassato a 55 mg/dL e/o con una riduzione almeno del 50% dei valori di partenza; il *target* è abbassato ulteriormente a 40 mg/dL nei soggetti che incorrono in un secondo evento cardiovascolare nell'arco di 2 anni dal primo evento (Figura 2). Questi obiettivi terapeutici valgono per tutte le popolazioni considerate ovvero donne, diabetici e soggetti con ipercolesterolemia familiare. Negli anziani la raccomandazione è quella di iniziare con dosi basse di statine per valutarne la tollerabilità, per poi aumentare progressivamente il dosaggio. Nei soggetti con diabete, sindrome metabolica o ipertrigliceridemia, dove è preferibile utilizzare il valore della colesterolemia non-HDL per definire il *target* terapeutico, questo è aumentato di 30 mg/dL rispetto a quello stabilito per LDL-C, ad esempio se il *target* di LDL-C è 55 mg/dL, il non-HDL sarà 85 mg/dL. Il *target* di 55 mg/dL nasce da numerosi studi randomizzati controllati (RCT) e da metanalisi di studi RCT: nella metanalisi CTT (statine ad alta vs bassa intensità), il raggiungimento di LDL-C medio di 50 mg/dL vs 65 mg/dL ha determinato una riduzione del rischio relativo del 29% (OR: 0,71. IC 95% 0,56-0,91); nello studio Fourier (Evolocumab + statine ad alto dosaggio +/- Ezetimibe vs statine alto dosaggio +/- Ezetimibe), nel gruppo con LDL-C di 30 mg/dL vs 92 mg/dL si è verificata una riduzione del rischio relativo del 15% (OR 0,79-0,92); (13, 14).

In prevenzione secondaria, nei soggetti ad alto e ad altissimo rischio diventa obbligatorio il raggiungimento del *target* terapeutico (Figura 2), che può essere raggiunto con i farmaci e le combinazioni farmaceutiche attualmente a disposizione. Le linee guida suggeriscono di scegliere il programma terapeutico sulla base della percentuale di riduzione di LDL-C che si

Tabella 3 - Intensità del trattamento ipocolesterolemizzante.

Terapia	% riduzione di LDL
Statine a moderata Intensità	30%
Statine ad elevata intensità	50%
Statine ad elevata intensità + Ezetimibe	65%
Inibitori PCSK9	60%
Inibitori PCSK9 + Statine ad elevata intensità	75%
Inibitori PCSK9 + Statine ad elevata intensità + Ezetimibe	85%

vuole ottenere (*Tabella 3*). L'algoritmo propone di iniziare con la dose massima di statina ad alta potenza, al massimo dosaggio tollerato. Questo approccio appare potenzialmente foriero di possibili effetti collaterali, sia reali che legati all'effetto placebo. Potrebbe, dunque, essere più utile procedere più cautamente (analogamente a quanto accade per la terapia antipertensiva), iniziando con un basso dosaggio di statina ad alta potenza associata da subito all'ezetimibe. Questo permette di ridurre gli effetti collaterali dovuti all'alto dosaggio, di testare il trattamento nel singolo soggetto ed aumentare, se necessario, la dose di statina con minore probabilità di effetti collaterali. La disponibilità di associazioni precostituite facilita l'aderenza alla terapia da parte del paziente.

L'approccio decisamente intensivo suggerito dalle linee guida trova riscontro nei risultati dei *trial* clinici, ma anche nella riduzione degli eventi osservabile nella pratica clinica da parte di coloro che giornalmente sono chiamati ad affrontare il trattamento della dislipidemia nei pazienti in prevenzione secondaria. Di fronte al rifiuto della terapia per ipotetici effetti collaterali, occorre un'opera paziente di convincimento basata sui vantaggi ottenibili in termini di qualità e di prospettiva di vita. Analogamente a quanto accade per la terapia antipertensiva, il cui scopo non è solo la riduzione della pressione arteriosa, ma la riduzione degli eventi cardiovascolari, la terapia ipocolesterolemizzante non ha solo un effetto cosmetico su un valore di laboratorio, ma un'azione terapeutica sulle cause del danno aterosclerotico.

Bibliografia

1. Keys A (ed), Aravanis C, Blackburn H, et al. Seven Countries Study. A multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge Mass and London England, Harvard University Press. 1980.
2. Keys A, Keys M. How to eat well and stay well. The Mediterranean way. Garden City, New York, Doubleday & Co. 1975.
3. Kannel WB. Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. *Am J Cardiol.* 1976; 37: 269-82.
4. Ferrario MM, Fornari C, Bolognesi L, et al. Recent time trends of myocardial infarction rates in northern Italy. Results from the Monica and Camuni registries in Brianza: 1993-1994 versus 1997-1998. *Ital Heart J.* 2003; (Suppl. 4): 651-7.
5. Descovich GC. The Brisighella heart study: an interim report. *Eur Heart J.* (Suppl. H): 1990; 32-7.
6. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al on behalf of the INTERHEART Study Investigators. *The Lancet.* 2004; 364: 937-52.
7. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart.* 2016; 37: 2315-81.
8. Messenger B, Li D, Nasir K, et al. Coronary calcium scans and radiation exposure in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2016; 32: 525-9.
9. Mortensen MB, Nordestgaard BG. Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70-100 years: a contemporary primary prevention cohort. *The Lancet.* 2020; 396: 1644-52.
10. Gencer B, Marston NA, Im KA. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet.* 2020; 396: 1637-43.
11. Rossouw JE, et al. The value of lowering cholesterol after myocardial infarction. *N Eng J Med.* 1990; 323: 1112-9.
12. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal.* 2019. doi: 10.1093/eurheartj/ehz 455.
13. CCT Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL Cholesterol. *Lancet.* 2010; 376: 1670-81.
14. Sabatine MS. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N. Engl J Med.* 2017; 376: 1713-22.