

Ulteriori risposte dallo studio 4S: risultati delle sub-analisi 1998-2001

Dopo 7 anni dalla pubblicazione dei risultati, lo Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) continua a fornire dati rilevanti in numerose sottopopolazioni: anziani, soggetti con ridotta tolleranza glucidica, ecc. Sono qui riassunti i risultati delle più importanti sub-analisi. (*Trends Med 2001; 1:3-10*).

Negli ultimi anni, il riconoscimento dell'importanza nella prevenzione cardiovascolare della terapia con le statine ha moltiplicato gli studi di intervento con questa classe di farmaci. Allo stato attuale, non vi sono dubbi che le statine siano in grado di ridurre gli eventi coronarici e cerebrovascolari in misura pari al 25-40%. La revisione della letteratura evidenza che sono tuttora in corso, o in fase di programmazione, decine di studi clinici contrassegnati da sigle ed acronimi sempre più suggestivi. A fronte delle nuove acquisizioni che questi studi produrranno negli anni futuri, le Linee Guida europee e statunitensi, continuano a fondare i loro presupposti sui risultati dei "trials" di intervento classici: WOSCOPS e, più recentemente, AFCAPS per la prevenzione primaria; 4S, CARE e LIPID per la prevenzione secondaria. L'importanza attribuita a questi studi di intervento appare evidente dalla rilettura della recente revisione delle Linee Guida NCEP redatte dall'Adult Treatment Panel (ATP) e pubblicate nel maggio 2001 su JAMA¹. Benché in questa revisione siano stati introdotti elementi innovati-

vi, come ad esempio la necessità di considerare in prevenzione secondaria i pazienti affetti da diabete mellito o vasculopatia periferica, gli esperti del comitato continuano a sottolineare l'assoluta necessità di aderire agli standard di terapia e prevenzione già contenuti nei precedenti documenti dell'ATP.

Fra gli studi di prevenzione secondaria, il 4S costituisce certamente una pietra miliare: il disegno dello studio, l'ampiezza della popolazione arruolata ed il monitoraggio dei pazienti successivamente alla chiusura del periodo di doppio cieco, ne fanno un modello di trial della moderna Medicina Basata sulle Evidenze, indipendentemente dallo specifico campo di applicazione. Successivamente alla pubblicazione dei risultati definitivi avvenuta nel 1994², sui dati del 4S sono state condotte diverse sub-analisi i cui risultati possono essere di grande aiuto per orientare i comportamenti terapeutici in alcuni sottogruppi di pazienti. Ad esempio nella sub-analisi pubblicata da Pyörälä e coll. nel 1997 è stato chiaramente dimostrato che la terapia con statine risulta particolarmente efficace nei pazienti diabe-



Prof. Marcello Arca

Istituto di Terapia Medica Sistemática
Università di Roma "La Sapienza"
Viale del Policlinico, 155
00161 Roma
e-mail: marcelloarca@libero.it

tici in cui è stata osservata una riduzione della mortalità coronarica (-52%) addirittura superiore a quella ottenuta nella intera popolazione trattata (-42%)³. In realtà, i dati relativi ai pazienti inclusi nello studio 4S continuano ad essere registrati e, quando sottoposti a valutazione statistica, sono in grado di dare risposte a molti dei quesiti apparentemente irrisolti circa i benefici e i potenziali limiti dell'impiego della simvastatina. Tra le questioni ancora aperte ve ne sono alcune che rivestono una grande importanza nella pratica clinica e che possono essere riassunte come di seguito:

- i benefici del trattamento ipocolesterolemizzante con statine si mantengono costanti nel corso degli anni?

- i pazienti anziani e le donne beneficiano del trattamento con statine in misura analoga al resto della popolazione?
- i pazienti non diabetici ma con intolleranza glucidica (110-125 mg/dL) presentano la stessa riduzione del rischio registrata negli altri soggetti?
- esiste una relazione fra riduzione del rischio e valore della colesterolemia nella fascia più bassa di questo parametro?
- è possibile individuare fattori genetici in grado di modulare la risposta al trattamento con statine?

Per quanto riguarda specificamente la simvastatina, le risposte ad alcuni di questi quesiti arriveranno da due grandi trial di intervento: il SEARCH e l'HPS. I risultati

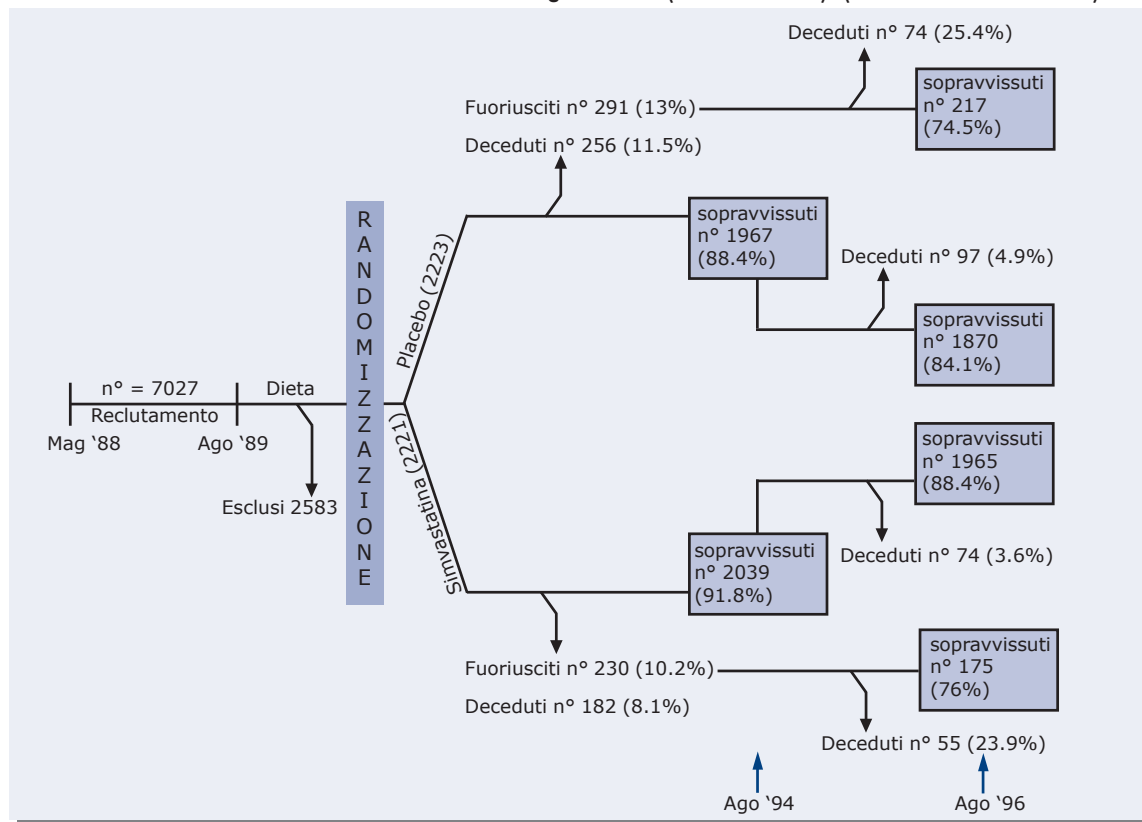
di questi studi sono previsti per la fine del prossimo anno. Tuttavia, in attesa di tali risultati, alcune sub-analisi del 4S recentemente pubblicate consentono di dare le prime risposte^{4,6}.

Lo studio 4S: le risposte ai nuovi quesiti

La sicurezza della simvastatina nel trattamento a lungo termine

Lo studio 4S è stato condotto in Centri Cardiologici e Lipidologici di 5 paesi scandinavi: Danimarca, Finlandia, Islanda, Norvegia e Svezia. Nella fase di reclutamento, iniziata nel Maggio 1988 sono stati esaminati complessivamente 7.027 pazienti di entrambi i sessi e di età

Figura 1. Profilo dello studio 4S a 7.4 anni di follow-up. A partire dalla chiusura del doppio cieco (Ago '94) anche i pazienti sopravvissuti del braccio placebo (n°=1967) sono passati al trattamento attivo con simvastatina (78.6%) o con altre statine (5.5%). L'estensione del follow-up di altri due anni dimostra che la riduzione della mortalità continua ad essere significativa (3.6% vs 4.9%). (Da Pedersen TR et al.⁴).



compresa fra 35 e 70 anni con pregresso infarto del miocardio. Dopo due mesi di terapia dietetica sono stati esclusi 2.583 pazienti perché non aderenti alle specifiche di inclusione. Nell'agosto 1989 i 4.444 pazienti rimasti sono stati randomizzati al trattamento con placebo ($n^{\circ} = 2.223$) o con simvastatina alla dose iniziale di 20 mg/die ($n^{\circ} = 2.221$). Dopo un follow-up della durata media di 5.4 anni i pazienti sopravvissuti sono risultati 1.967 nel braccio in placebo e 2.039 nel braccio in trattamento attivo (figura 1). Questo periodo, di doppio cieco, si è concluso il 1° Agosto 1994. Dopo questa data, ed in attesa dei risultati statistici, tutti i pazienti sono stati invitati ad assumere o a continuare l'assunzione di simvastatina secondo le indicazioni del proprio medico. Contemporaneamente è proseguito il monitoraggio dei pazienti con la registrazione degli eventi. Ad esempio, nell'autunno del 1997, ai 3.731 pazienti ancora in vita è stato inviato un questionario per verificare quanti fossero i pazienti che stavano assumendo il farmaco, che tipo di ipocolesterolemizzante veniva assunto e quali erano i valori medi della colesterolemia. I risultati di questa indagine evidenzia-

vano che l'81.5% dei pazienti originariamente inclusi nel braccio placebo assumeva un'ipocolesterolemizzante che, nella stragrande maggioranza dei casi, era simvastatina (81.5%), una percentuale pressoché sovrapponibile (85.5%) a quella dei pazienti originariamente inclusi nel braccio in trattamento attivo. In entrambi i gruppi di pazienti la simvastatina è risultata la statina più prescritta (~80%).

Recentemente, Pedersen e coll. hanno esaminato i dati del follow-up al 1 agosto 1996, cioè dopo 2 anni di estensione del follow-up ed a circa 7 anni dall'inizio dello studio allo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine del trattamento con simvastatina⁴.

L'analisi delle cause di morte ha evidenziato 239 decessi per cause coronariche nel braccio originariamente in placebo (10.8%) rispetto a 153 decessi nel braccio originariamente in trattamento con simvastatina (6.9%) questa differenza corrisponde ad una riduzione del rischio relativo pari al 36%. Al 1°Agosto 1996 i decessi per tumore erano risultati pari a 68 nel braccio originariamente placebo (3.1%) e 52 nel braccio originariamente in terapia con simvasta-

tina (2.3%). Questa differenza si traduce in una riduzione del rischio relativo pari al 26% (tabella 1).

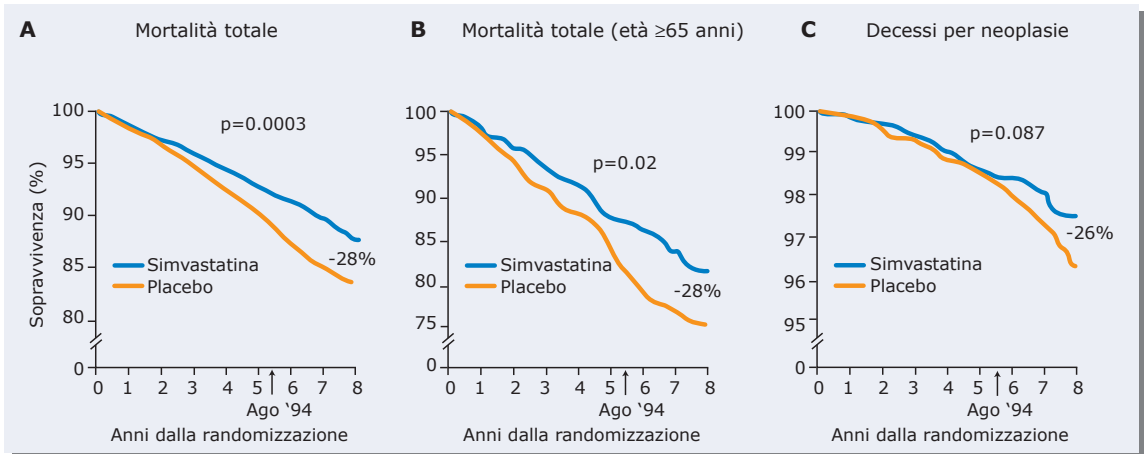
Questi dati risultano di particolare interesse soprattutto se confrontati con quelli del follow-up ad 8.5 anni dell'Helsinki Heart Study (HHS)⁷, nel quale la riduzione della mortalità cardiovascolare con gemfibrozil era controllata da un aumento della mortalità per neoplasie, con un incremento netto della mortalità totale nel gruppo in trattamento⁸. La valutazione analitica dei tassi e delle cause di mortalità ha consentito di costruire delle curve distinte di Kaplan-Meier per la mortalità in alcuni sottogruppi di pazienti. Particolarmente interessante risulta l'analisi della mortalità totale registrata nell'intera popolazione rispetto alla mortalità totale registrata nel gruppo di pazienti con età ≥ 65 anni (figura 2). Se si esamina esclusivamente questa fascia di età, si può osservare che la riduzione del rischio relativo è risultata pari al 28%, un valore sovrapponibile a quello registrato nell'intero gruppo di pazienti partecipanti allo studio.

Questo risultato è di grande importanza poiché dimostra che i benefici del trattamento con sim-

Tabella 1. Mortalità e cause di morte nella estensione del follow-up a 7.4 anni dello studio 4S (Adattata da Pedersen TR *et al.*⁴).

Causa di morte	Placebo (n=2.223)	Simvastatina (n=2.221)	Variazione del rischio (%)
Coronarica	239 (10.8%)	153 (6.9%)	- 38
Cardiovascolare (non coronarica)	28 (0.012%)	32(0.014%)	/
Cardiovascolare (tutte)	267 (12.0%)	185 (8.3%)	-33
Neoplasie	68 (3.1%)	52 (2.3%)	-27
Altre (non cardiovascolare)	18 (0.8%)	19 (0.9%)	/
Totale (non cardiovascolare)	86 (3.9%)	71 (3.2%)	-20
Mortalità totale	353 (15.9%)	256 (11.5%)	-30

Figura 2. Mortalità totale nell'intero gruppo di pazienti (A) e nel gruppo di età ≥ 65 anni (B) arruolati nel 4S. Si può osservare che a quasi 8 anni dalla randomizzazione la divaricazione fra i due bracci di trattamento continua ad aumentare e che tale andamento sembra essere ancora più marcato nei soggetti anziani. Il contributo alla riduzione della mortalità totale è dato anche dalla ridotta incidenza di decessi per neoplasie registrata nel braccio in trattamento attivo (C).



vastatina continuano ad essere rilevanti anche a lungo termine, interessando in eguale misura sia i soggetti più giovani che quelli più anziani. Questo ultimo dato appare di grande attualità in quanto può aiutare a sciogliere i dubbi circa l'opportunità di trattare i pazienti con età > 65 anni.

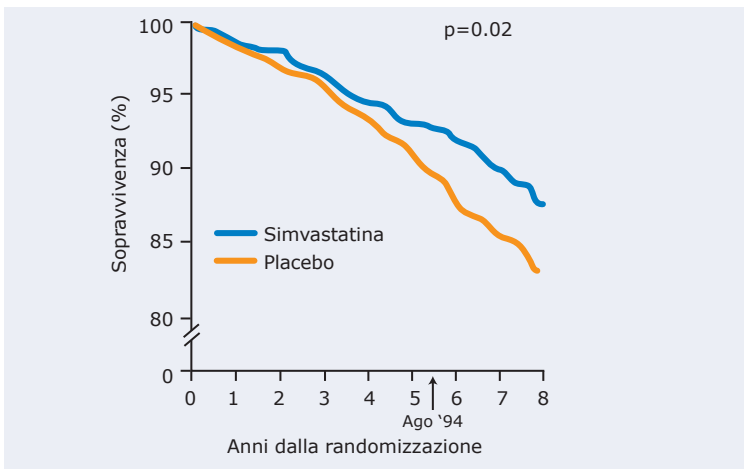
Un altro quesito, a cui l'estensione del follow-up del 4S aiuta a dare risposta, è quello relativo alla entità dei benefici del trattamento

con statina nei pazienti ad alto rischio ma con livelli di colesterolemia LDL non particolarmente elevati ($LDL-C < 174$ mg/dL). La figura 3 dimostra che non solo tali benefici sono evidenti anche per questo sottogruppo di pazienti, ma che essi diventano progressivamente crescenti man mano che si prolunga la durata del trattamento.

In conclusione, i risultati dell'osservazione a lungo termine dei

pazienti dello studio 4S dimostrano che la somministrazione di simvastatina a dosaggi compresi tra 20 e 40 mg/die, in pazienti ad alto rischio perché già colpiti da infarto del miocardio, continua a mantenere la sua efficacia anche dopo diversi anni dall'inizio della terapia determinando una riduzione della mortalità cardiovascolare sovrapponibile a quella registrata nelle fasi più precoci dell'intervento. Ma l'aspetto forse più importante di questi risultati è legato alla dimostrazione che il trattamento a lungo termine con simvastatina si accompagna ad una riduzione della mortalità non-cardiovascolare (-18%), che per quanto riguarda quella specificamente correlata

Figura 3. Tassi di sopravvivenza stimati secondo l'analisi di regressione di Kaplan-Meier dei pazienti con valori di LDL-C < 174 mg/dL. (Adattata e modificata da Pedersen TR *et al.*⁴).



I benefici del trattamento con simvastatina sono aumentati progressivamente negli anni, con riduzione della mortalità sia cardiovascolare sia totale

Tabella 3. Stratificazione dei pazienti inclusi nello studio 4S in relazione ai valori glicemici. Questi ultimi non sono risultati disponibili per tutti i pazienti originariamente inclusi nello studio, essendosi persi i dati di questo parametro per 46 soggetti.

Variabile	NTG (n° = 3.237)	RTG (n° = 678)	DM (483)
Glicemia a digiuno (mg/dL)	95.4	117	156
Età	58.5	58.7	59
Maschi (%)	80	84	85
Ipertensione (%)	25	26	37
BMI (kg/h ²)	25.7	26.3	27
Colesterolemia totale (mg/dL)	260	261	260
LDL-C (mg/dL)	188	189	190
HDL-C (mg/dL)	46	45	43
Trigliceridemia totale (mg/dL)	102	137	153

ta alle neoplasie si riduce di circa il 27%. Ciò indica chiaramente come il trattamento con simvastatina non si associ a nessun particolare rischio, almeno nel periodo considerato di circa 8 anni. Allo stato attuale questo follow-up risulta essere quello più lungo fra gli studi clinici di intervento con statine.

Benefici della simvastatina nei pazienti con ridotta tolleranza glucidica

Nel 1997 la American Diabetes Association (ADA) ha introdotto i nuovi criteri per la diagnosi delle alterazioni del metabolismo glucidico. Accanto ai criteri per la definizione di diabete mellito di tipo II (glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dL) è di particolare importanza l'introduzione dei criteri per la definizione di pre-diabete o di ridotta tolleranza glucidica (glicemia compresa nel range 110-125 mg/dL).

I criteri proposti dall'ADA sono stati quindi applicati ai pazienti arruolati nello studio 4S al fine di valutare i benefici del trattamento con simvastatina nei portatori di diversi gradi di alterazione del metabolismo glucidico⁵. Sono sta-

te quindi definite tre categorie che comprendevano i soggetti con normale tolleranza glucidica (NTG), quelli con ridotta tolleranza ai carboidrati (RTG) ed i diabetici conclamati (DM) (tabella 3). E' noto che in una prima analisi condotta da Pyörälä nei pazienti diabetici si dimostrò come il trattamento con simvastatina determinasse una significativa diminuzione della mortalità cardiovascolare, con una riduzione del rischio relativo di eventi coronarici maggiori pari al 52%³.

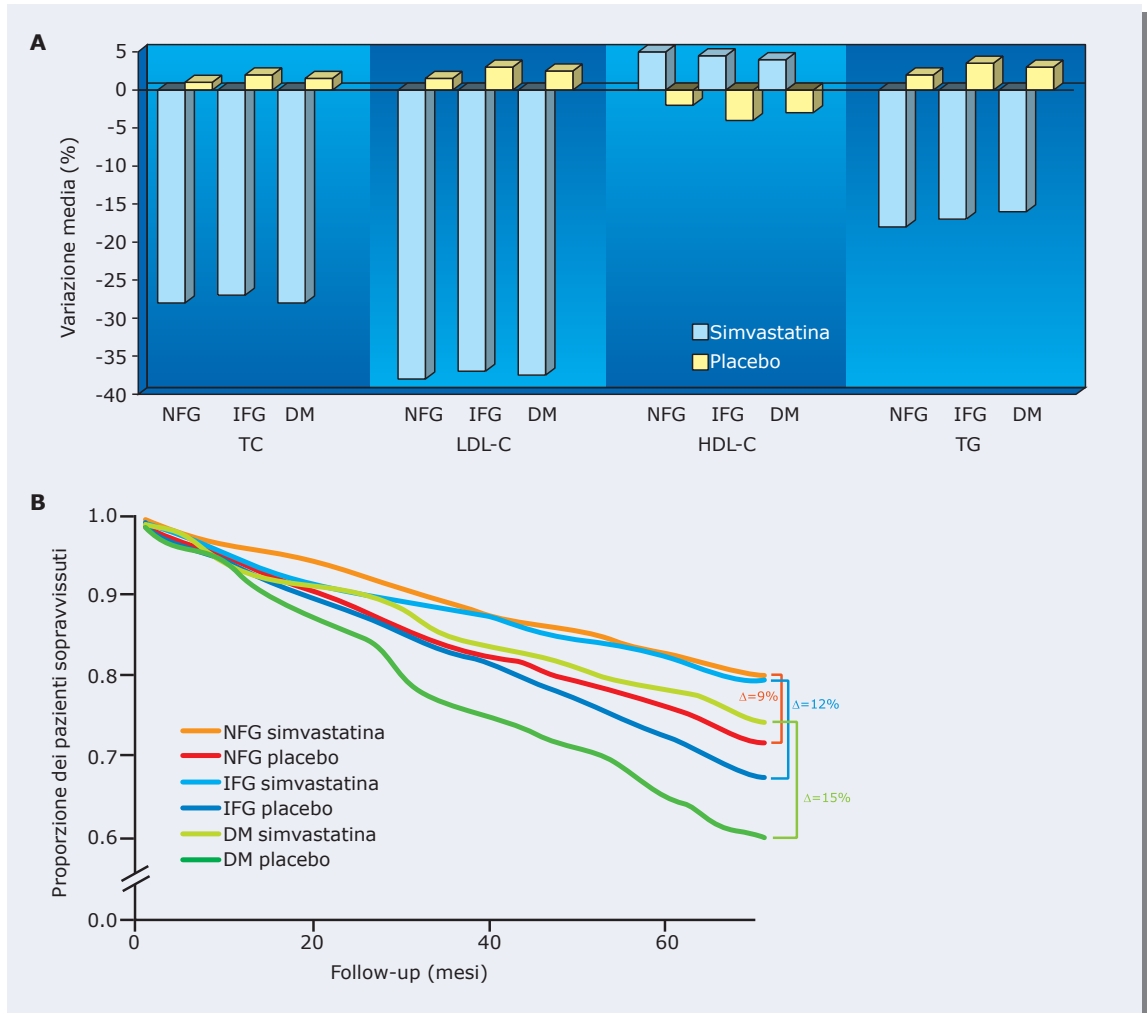
La valutazione dei risultati del trattamento con simvastatina sia sui parametri lipidici sia sulla mortalità nelle tre categorie di soggetti è riportata in figura 4. È possibile innanzitutto rilevare come l'effetto ipocolesterolemizzante di questa statina non appare significativamente influenzato dai diversi livelli di glicemia. Inoltre sulla base delle curve di sopravvivenza si evidenzia come i benefici del trattamento aumentano progressivamente con il peggioramento del controllo glicemico. Infatti, mentre nel gruppo dei pazienti NTG, i soggetti trattati con simvastatina presentavano un numero di eventi lievemente maggiore rispetto a quelli che ricevevano placebo (pari

a +9%), nel gruppo dei pazienti RTG, il trattamento farmacologico determinava una riduzione pari a -12% degli eventi; l'entità di tale riduzione era ancora maggiore (-15%) nei pazienti con diabete mellito franco.

Le curve di sopravvivenza riportate in Figura 4 si traducono in una riduzione del rischio relativo pari al 42% nei pazienti diabetici, al 38% in quelli con ridotta tolleranza al glucosio ed al 32% nei pazienti normoglicemici. In questa analisi sono stati anche calcolati due parametri non presenti nel precedente studio di Pyörälä: il beneficio assoluto del trattamento a 6 anni stimato secondo le curve di Kaplan-Meier ed il numero di pazienti da trattare al fine di risparmiare una evento coronarico maggiore (tabella 4).

Il trattamento ipocolesterolemizzante riduce il rischio relativo in misura crescente e parallela all'aumento dei valori glicemici

Figura 4. Risposta al trattamento con simvastatina stratificata per valori glicemici (A): non si osserva alcuna differenza significativa nelle variazioni dei principali parametri lipidici in rapporto alle concentrazioni di glucosio. Sulla base di queste osservazioni si dovrebbe registrare una riduzione degli eventi coronarici e della mortalità paragonabile nelle tre classi di soggetti. Tuttavia le curve di sopravvivenza stimate secondo l'analisi di Kaplan-Meier evidenziano che la riduzione degli eventi è proporzionale ai valori glicemici, ovvero la riduzione del rischio relativo risulta essere tanto maggiore quanto maggiore è il rischio basale (B).



Si può rilevare che la riduzione del rischio relativo aumenta progressivamente con l'alterazione dei livelli di glicemia. Inoltre se nel gruppo dei pazienti normoglicemici si evitano, per effetto della terapia con simvastatina, 8 eventi ogni 100 pazienti trattati, tale valore sale ad oltre 12 eventi ogni 100 soggetti trattati nel gruppo di pazienti con RTG, fino ad arrivare a 13.8 eventi ogni 100 soggetti trattati nei pazienti con diabete

mellito franco. Nell'ultima riga sono riportati, per ciascuna categoria, il numero di pazienti da trattare per evitare un evento coronarico maggiore.

Fattori genetici e risposta al trattamento con simvastatina

Numerosi studi di epidemiologia molecolare hanno evidenziato che oltre ai fattori ambientali e dietetici, la mortalità coronarica è sen-

sibilmente influenzata dal polimorfismo del gene codificante per la ApoE⁹. Questo gene è presente nella popolazione generale sotto forma di tre varianti alleliche: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ in grado di dare luogo a sei possibili genotipi. La presenza dell'allele $\epsilon 4$ comporta un aumento del rischio coronarico che può arrivare a ~40%^{10,11}. Apparve quindi evidente il notevole interesse di verificare in che modo la presenza dell'allele $\epsilon 4$ possa in-

Tabella 4. Benefici assoluti e relativi del trattamento con simvastatina sul rischio di eventi coronarici maggiori in relazione ai livelli di glicemia.

	NTG	RTG	DM
RR	0.68	0.62	0.58
Benefici assoluti (Kaplan-Meier a 6 anni)	8.02/100 casi	12.11/100 casi	13.85/100 casi
Pazienti da trattare per evitare un evento	12	8	7

fluenzare la mortalità coronarica e totale, nonché la risposta al trattamento con simvastatina. Recentemente, Gerdes e collaboratori hanno esaminato il polimorfismo dell'apoE di un sottogruppo costituito da 966 pazienti partecipanti allo studio 4S⁶. Sono stati definiti come portatori dell'allele $\epsilon 4$ tutti i soggetti che avessero un genotipo contenente almeno un allele $\epsilon 4$ ($\epsilon 2$ - $\epsilon 4$, $\epsilon 3$ - $\epsilon 4$, $\epsilon 4$ - $\epsilon 4$). Dei 966 pazienti esaminati, 353 presentavano l'allele $\epsilon 4$ ($\epsilon 4^+$ = 36.5%). Questi pazienti si sono trovati equamente distribuiti sia nel gruppo a trattamento che in quello a placebo. Se si comparano i dati di mortalità nei pazienti portatori dell'allele $\epsilon 4$ con quelli dei pazienti non portatori di questo allele, trattati e non trattati, si

può stimare l'effetto che la variazione in questo gene esercita sulla mortalità e sull'efficacia del trattamento con simvastatina. I risultati di questa analisi sono riportati in tabella 5.

L'esame di questi dati rivela che i pazienti con pregresso IMA e portatori dell'allele $\epsilon 4$ presentano un rischio di morte (stimato nell'arco dei 5.4 anni di follow-up dello studio) quasi doppio rispetto ai pazienti che non presentano questo allele. L'analisi della mortalità dimostra poi che tale eccesso di mortalità nei portatori dell'allele $\epsilon 4$ è dovuto sia a cause coronariche che non coronariche. Si può quindi concludere affermando che esiste una componente genetica, ben precisa ed individuabile, che influenza sensibilmente la morta-

lità nei pazienti con pregresso IMA. Questo dato correla con i risultati di studi anatomopatologici che evidenziano come in soggetti portatori di questo allele le lesioni coronariche siano più ampie e diffuse. Considerato poi la risposta al trattamento con simvastatina, si può osservare (tabella 5) come i pazienti portatori dell'allele $\epsilon 4$ sembrano trarre un particolare beneficio dal trattamento con questo farmaco, in quanto mostrano una riduzione della mortalità totale di ~2.5 volte rispetto ai pazienti portatori dell'allele $\epsilon 4$ trattati con placebo (15.7% *vs* 6.0%). Viceversa, e per motivi non ancora chiariti, questo particolare genotipo non sembra influenzare l'incidenza di eventi coronarici maggiori che risulta essere anche meno influenzata dal trattamento con simvastatina.

Complessivamente, si può affermare che nei pazienti con pregresso infarto del miocardio la presenza dell'allele $\epsilon 4$ peggiora sensibilmente la prognosi, indipendentemente dal profilo lipidico e che tale effetto può essere abolito dal trattamento con simvastatina. Allo stato attuale il genotipo $\epsilon 4^+$ costituisce il primo esempio di marcatore genetico in grado di individuare un sottogruppo di pazienti a rischio coronario particolarmente elevato.

Ad oltre 13 anni dalla randomizzazione e 7 anni dalla chiusura del doppio cieco, lo studio 4S continua a fornire una messe di informazioni apparentemente senza

Tabella 5. Mortalità ed incidenza di eventi coronarici maggiori (ECM) in relazione al genotipo dell'apoE ed al trattamento in una sottopolazione di 966 pazienti inclusa nello studio 4S.

	Genotipo	
	$\epsilon 4^+$	$\epsilon 4^-$
Placebo		
Pazienti (n°)	166	312
Morti totali	26 (15.7%)	28 (9.0%)
Non coronariche	9 (5.4%)	7 (2.2%)
Coronariche	17 (10.2%)	21 (6.7%)
ECM	46 (27.7%)	83 (26.6%)
Simvastatina		
Pazienti (n°)	187	301
Morti totali	10 (6.0%)	16 (5.1%)
Non coronariche	4 (2.4%)	6 (1.9%)
Coronariche	6 (3.6%)	10 (3.2%)
ECM	37 (22.3%)	49 (15.7%)

fine. Alcune di queste saranno ulteriormente delucidate dagli studi di intervento già allestiti o in via di allestimento. Non vi sono dubbi tuttavia che il 4S abbia dimostrato che il trattamento con simvastatina nei pazienti con progresso infarto del miocardio riduce la mortalità e che tale riduzione è di ampiezza maggiore quanto maggiore è il rischio basale. Inoltre i pazienti anziani (≥ 65 anni) e le donne presentano benefici sovrapponibili o maggiori a quelli registrati nella media dei pazienti trattati.

Bibliografia

1. 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; 285:2486-2497.
2. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-1389.
3. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, *et al.* Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20:614-620.
4. Pedersen TR, Wilhelmsen L, Færgeman O, *et al.* Follow-up study of patients randomized in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) of cholesterol lowering. *Am J Cardiol* 2000; 86:257-262.
5. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, *et al.* Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels. Subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1999; 159:2661-2667.
6. Gerdes LU, Gerdes C, Kervinen K, *et al.* The apolipoprotein e4 allele determines prognosis and the effect on prognosis of simvastatin in survivors of myocardial infarction. A substudy of the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Circulation* 2000; 101:1366-1371.
7. Frick MH, Elo O, Haapa K, *et al.* Helsinki Heart Study. Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia (safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease). *N Engl J Med* 1987; 317:1237-1245.
8. Huttunen JK, Heinonen OP, Manninen V, *et al.* The Helsinki Heart Study: an 8.5 year safety and mortality follow-up. *J Intern Med* 1994; 235:31-39.
9. Mahley RW. Apolipoprotein E: Cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science* 1988; 240:622-630
10. Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1988;8:1-21
11. Wilson PWF, Schaefer EJ, Larson MG, *et al.* Apolipoprotein E alleles and risk of coronary disease: a meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16:1250-1255.

SIVASTIN

pellicola

Enzo Manzato

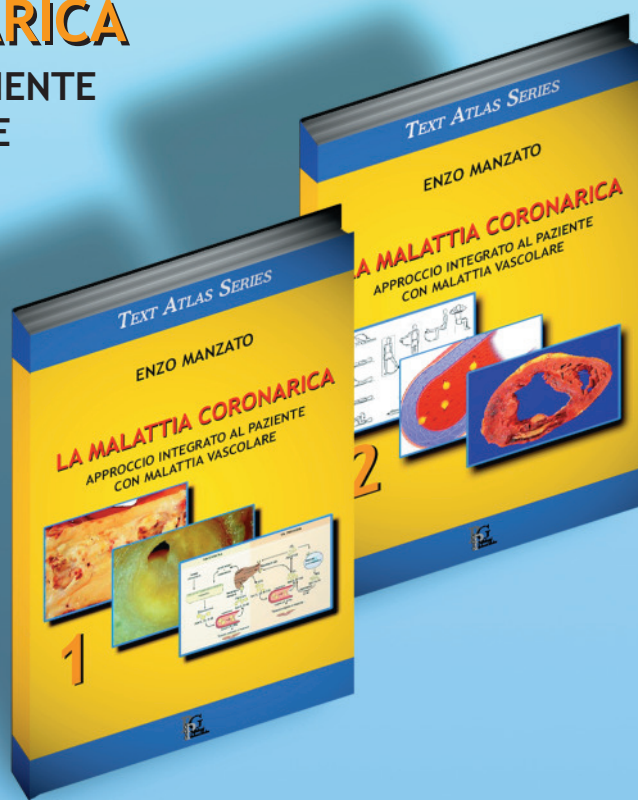
LA MALATTIA CORONARICA

APPROCCIO INTEGRATO AL PAZIENTE CON MALATTIA VASCOLARE

La più diffusa malattia dei Paesi industrializzati affrontata attraverso un approccio multidisciplinare.

I volumi sono riccamente illustrati. Nel primo volume particolare cura è stata posta nella valutazione dei fattori di rischio.

Nel secondo volume sono esaminate le popolazioni a maggior rischio; particolare enfasi è stata riservata al diabetico.



Volume 1

Capitolo 1 - Epidemiologia della malattia coronarica
Prevalenza e distribuzione delle placche aterosclerotiche
Prevalenza dei fattori modificabili di rischio coronarico

Capitolo 2 - Aterosclerosi e malattia coronarica - dalla biochimica alla clinica

Definizione ed aspetti generali
Meccanismi di formazione della placca
Progressione della stria lipidica e formazione della placca
Cause di instabilità della placca: dall'istologia al quadro clinico
Cause non lipidiche di formazione della placca

Capitolo 3 - Indici di predittività e valutazione del rischio coronarico

Fattori lipoproteici di rischio
Altri fattori di rischio

Capitolo 4 - Screening e monitoraggio del paziente dislipidemico

Screening di popolazione
Valutazione preliminare del paziente dislipidemico
Classificazione delle dislipidemie
Diagnosi differenziale
Valutazione anamnestica
Dati generali
Esame fisico
Esclusione delle cause secondarie di dislipidemia
Esclusione delle forme iatrogene
Diagnostica non invasiva nel paziente a rischio

Volume 2

Capitolo 5 - Trattamento delle dislipidemie: dalla chirurgia coronarica alla prevenzione primaria

Razionale per un approccio aggressivo alla malattia coronarica: gli studi di intervento

Strategie terapeutiche

Esistono potenziali rischi associati a bassi valori di colesterolo?

Capitolo 6 - Malattia coronarica e diabete

Alterazioni coronariche e metaboliche nel paziente con diabete mellito: premesse alla dislipidemia diabetica

Effetti del diabete sul rischio coronarico

Le complicanze cardiovascolari nel diabetico

Valutazione e monitoraggio della cardiopatia ischemica in corso di diabete

Trattamento della dislipidemia nel diabetico

Prospettive future nel trattamento delle dislipidemie nel diabetico

Capitolo 7 - Dislipidemia e malattia coronarica nella donna

Epidemiologia

Specificità della malattia coronarica nella donna

Fattori di rischio coronarico nella donna

Estrogeni ed apparato cardiovascolare: premesse alla terapia ormonale sostitutiva

Prevenzione cardiovascolare in menopausa

Scelta dei preparati e vie di somministrazione

Monitoraggio della risposta e valutazione degli effetti collaterali

Capitolo 8 - L'ipercolesterolemia in età pediatrica: screening e trattamento

Dieta, valori di colesterolemia ed aterosclerosi

Definizione di dislipidemia in età pediatrica

Prevenzione dell'ipercolesterolemia nell'infanzia

Classificazione delle ipercolesterolemie

Trattamento

Capitolo 9 - La malattia coronarica nell'anziano

Il soggetto anziano nei Paesi industrializzati

Trattare o non trattare: sub-analisi degli studi di intervento

Criteri di eleggibilità al trattamento farmacologico

Prevenzione cardiovascolare nell'anziano



Pharma Project Group Edizioni Scientifiche
Via Volonterio 21
21047 Saronno -VA-
tel: 0296702708 - fax: 0296702677
e-mail: pharmaproject@libero.it
internet: www.ppg-edizioniscientifiche.com