

Ridurre il rischio aterosclerotico nell'anziano

L'aterosclerosi è una malattia multifattoriale le cui manifestazioni cliniche, la cardiopatia ischemica in particolare, costituiscono la principale causa di morbilità e mortalità nel soggetto anziano. L'incidenza e la prevalenza della cardiopatia ischemica sono più elevate nei soggetti anziani. Il primo passo nella gestione clinica di tali pazienti deve essere l'identificazione e la misurazione dei vari fattori di rischio allo scopo di calcolare il rischio globale del singolo paziente, sulla base del quale impostare e modulare l'intensità dell'intervento terapeutico. I risultati di numerosi trial clinici di prevenzione primaria e secondaria, volti alla modificazione dei maggiori fattori di rischio, hanno dimostrato l'effettiva possibilità di ridurre il rischio coronarico anche nell'anziano. Allo scopo di facilitare l'opera del clinico, questa grande mole di dati osservazionali e sperimentali è stata recentemente riassunta e operazionalizzata nelle Linee Guida delle principali società scientifiche. Tuttavia, in considerazione dell'eterogeneità e dalla complessità del paziente anziano l'applicazione di tali Linee Guida deve essere, in ambito geriatrico, ancor più modulata alle caratteristiche del singolo paziente.

Reducing atherosclerotic risk in the elderly

Summary

Coronary heart disease and other clinical manifestations of atherosclerosis are the leading causes of morbidity and mortality in the elderly. Both the incidence and prevalence of ischemic heart disease are very high amongst this age group. The first step in clinically managing the patient is the detection and measurement of risk factors as a way of estimating overall risk in individual subjects. This estimate will determine the type and intensity of any therapeutic strategy. The results of several primary and secondary prevention trials, targeting major risk factors, demonstrated that coronary risk could also be reduced amongst older patients. To help the physician's clinical work, leading scientific companies have recently summarised the vast array of observational and experimental data into sets of formal Guidelines. Nevertheless, given the heterogeneity and complexity of geriatric patients, it is always strongly advisable to take individual characteristics into consideration.

Fellin R, Volpato S, Maraldi C. Reducing atherosclerotic risk in the elderly. *Trends Med* 2003; 3(3):175-184.

© 2003 Pharma Project Group srl

Renato Fellin, Stefano Volpato, Cinzia Maraldi

Centro per lo Studio delle Malattie del Metabolismo e dell'Aterosclerosi
Dip. di Medicina Clinica e Sperimentale
Università degli Studi di Ferrara

key words:
**cardiovascular risk
atherosclerosis
elderly**

✉ Renato Fellin

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Ferrara
Sezione di Medicina Interna II
Via Savonarola, 9
44100 Ferrara, Italia
Tel. 0532 247409; Fax 0532 210884
e-mail: flr@unife.it

Nei Paesi cosiddetti industrializzati, e ormai anche in diversi Paesi in via di sviluppo, i soggetti anziani rappresentano la quota con il più alto tasso di crescita demografica e costituiscono circa un quinto di tutta la popolazione. Le manifestazioni cliniche dell'aterosclerosi, in particolare la cardiopatia ischemica, costituiscono la principale causa di morbilità e mortalità nel soggetto anziano; infine l'incidenza e la prevalenza della cardiopatia ischemica sono più elevate nei soggetti anziani ed in particolare nei soggetti di età ≥ 75 anni¹. Ne conse-

gue che la maggior parte degli eventi coronarici si verifica in questa quota di popolazione. Inoltre, l'espansione demografica dei soggetti anziani combinata al progressivo incremento della sopravvivenza dei pazienti già colpiti dalle manifestazioni cliniche della malattia, ha determinato una grande quota di potenziali candidati alla prevenzione secondaria. Sulla base di queste considerazioni il soggetto anziano rappresenta, in linea generale, il candidato ideale per l'attuazione d'interventi farmacologici e non, finalizzati alla riduzione del rischio coronarico².

Questo concetto è stato recentemente ribadito anche da un panel di esperti americani (Adult Treatment Panel III) che ha sottolineato come l'età avanzata di per se non debba essere considerato, a priori, un fattore limitante nella selezione dei pazienti su cui intervenire³.

Fattori di rischio di aterosclerosi

L'aterosclerosi è una malattia a patogenesi multifattoriale in cui numerose condizioni, i cosiddetti fattori di rischio, concorrono al determinismo della placca aterosclerotica, la lesione anatomicopatologica tipica della malattia, e alle sue svariate manifestazioni cliniche (tabella 1).

Nel corso delle ultime decadi sono stati identificati numerosi fattori di rischio di aterosclerosi; essi sono statisticamente associati all'incidenza di eventi cardiovascolari ed esercitano un effetto moltiplicativo sul rischio quando sono associati tra di loro. Gran parte dei fattori di rischio noti sono potenzialmen-

Tabella 1. Manifestazioni cliniche dell'aterosclerosi nell'anziano.

- Angina pectoris
- Infarto del miocardio
- Scompenso cardiaco
- Aritmie
- Morte improvvisa
- Ictus/TIA
- Decadimento cognitivo (demenza vascolare)
- Arteriopatia ostruttiva arti inferiori (claudicatio intermittens, ischemia acuta)
- Aneurisma dell'aorta
- Claudicatio abdominis

te modificabili mediante cambiamento dello stile di vita e/o interventi farmacologici specifici.

I principali fattori di rischio sono riportati nella tabella 2. Essi possono essere classificati in 3 gruppi⁴:

- maggiori
- condizionali
- predisponenti.

I fattori di rischio maggiore sono quelli per i quali è stata inequivocabilmente dimostrata una relazione causale e indipendente con la probabilità di sviluppare eventi cardiovascolari; per

fattori condizionali si intendono quei fattori che sono associati ad un aumentato rischio aterosclerotico, ma per i quali tuttavia non è stato dimostrato con certezza un ruolo causale e indipendente. Col termine di fattori predisponenti si intendono infine quelle condizioni che aumentano il rischio cardiovascolare complessivo in presenza di fattori di rischio maggiori. Numerose osservazioni epidemiologiche indicano che, come per il soggetto giovane-adulto, anche nell'anziano, il fumo di sigaretta, l'ipertensione, lo stile

Tabella 2. Fattori che si associano ad un aumentato rischio cardiovascolare.

Maggiori	Predisponenti	Condizionali
Età	Sesso	Ipertrigliceridemia
Fumo	Razza	LDL piccole e dense
Iperensione arteriosa	Anamnesi familiare positiva per cardiopatia ischemica o malattia cardiovascolare in età precoce (M<55 aa; F<65aa)	Iperomocisteinemia
Ipercolesterolemia (colesterolo-LDL)	Anamnesi personale positiva per cardiopatia ischemica o malattia cardiovascolare	Elevati livelli di Lp(a)
Ridotti livelli di C-HDL	Dieta ipercalorica ricca in ac. grassi saturi e colesterolo	Fattori trombotogeni
Diabete/iperglicemia	Abuso di bevande alcoliche	Markers d'inflammatione (PCR)
Obesità obesità addominale Vita sedentaria	Fattori psicosociali	

In grassetto sono indicati i fattori non modificabili

di vita sedentario, il diabete e l'obesità, rappresentano i maggiori fattori di rischio indipendenti per aterosclerosi. Il discorso appare invece più complesso per quanto riguarda le dislipidemie. Per i soggetti giovani-adulti esistono infatti ampie evidenze osservazionali e sperimentali che dimostrano come l'ipercolesterolemia, l'ipertrigliceridemia e i bassi livelli di colesterolo-HDL rappresentino importanti fattori di rischio di aterosclerosi. Nei soggetti più anziani tale associazione appare invece meno chiara. Gli studi epidemiologici hanno infatti dimostrato un'associazione più debole tra ipercolesterolemia e rischio relativo di eventi cardiovascolari: il livello dei lipidi plasmatici sembra quindi avere un ruolo predittivo meno forte rispetto a quanto evidenziato nei soggetti più giovani. Con il processo dell'invecchiamento si assiste, a livello di popolazione, ad una progressiva modificazione del pattern lipoproteico estremamente eterogenea nella sua estrinsecazione fenotipica. Queste modificazioni sono secondarie a diversi fattori genetici ed ambientali; nel soggetto anziano inoltre, un ruolo rilevante è giocato dalla presenza di patologie acute e croniche e dalla compromissione dello stato di salute. In altre parole quando i livelli lipoproteici sono misurati in età geriatrica, i valori non riflettono necessariamente i valori degli anni precedenti, e quindi cambiamenti secondari dei livelli di colesterolo totale e/o colesterolo-HDL possono determinare una quota di "misclassificazione" e, conseguentemente, portare ad una sottostima della reale associazione tra dislipidemia e malattie cardiovascolari. Inoltre va menzionato che se la relazione tra colesterolemia e ri-

schio aterosclerotico viene valutata in termini di rischio relativo (rapporto tra incidenza di malattia in gruppi di soggetti con diversi livelli di colesterolo) questo parametro tende a ridursi con l'età, come conseguenza dell'aumentato numero di eventi nei soggetti con livelli più bassi di colesterolo. D'altra parte se la relazione è espressa in termini di rischio attribuibile (differenza tra l'incidenza di malattia in gruppi di soggetti con diversi livelli di colesterolo), questa grandezza aumenta in modo significativo nelle decadi di età più avanzate. Quando questi problemi metodologici sono affrontati correttamente l'associazione tra dislipidemia, in particolare ipercolesterolemia e ridotti livelli di colesterolo-HDL, ed eventi cardiovascolari appare evidente anche nel soggetto in età geriatrica.

Valutazione e gestione del paziente con rischio aterosclerotico

Nella pratica clinica quotidiana l'intensità di ogni intervento terapeutico volto alla riduzione del rischio deve essere modulato sull'entità del rischio assoluto del singolo paziente. Il primo passo deve essere quindi l'identificazione e la misurazione dei vari fattori di rischio presenti. A questo proposito è indispensabile la valutazione dell'assetto lipidico completo a digiuno (colesterolo totale, trigliceridi, colesterolo-HDL e colesterolo-LDL), determinare l'eventuale presenza di cardiopatia ischemica o di altre forme cliniche di malattia aterosclerotica, di ipertensione arteriosa, diabete mellito, nonché l'età del soggetto, l'abitudine al fumo e la presenza di familiarità per cardiopatia ischemica precoce. Sulla base di

queste informazioni è possibile, utilizzando algoritmi standardizzati, stratificare il livello di rischio cardiovascolare su cui impostare l'intervento preventivo^{5,6}.

Abolizione del fumo

Nel soggetto anziano, come nel giovane, l'abolizione del fumo di sigaretta è associato a numerosi effetti benefici, che iniziano a manifestarsi già nel primo anno. Per esempio, l'abolizione del fumo di sigaretta nei soggetti con pregresso infarto del miocardio riduce la mortalità del 25-50% e, circa la metà di questa riduzione si verifica nel primo anno⁷. Inoltre i risultati dello studio CASS (Coronary Artery Surgery Study)⁸ hanno dimostrato che nei soggetti ultrasessantenni la sospensione del fumo riduce significativamente sia la morbilità che la mortalità cardiovascolare, confermando l'ipotesi che l'età avanzata non attenua i benefici derivanti da questa modificazione dello stile di vita.

Attività fisica

Numerosi studi epidemiologici hanno suggerito l'efficacia dell'attività fisica nella prevenzione primaria e secondaria della cardiopatia ischemica nei soggetti giovani-adulti; purtroppo pochi studi sono stati condotti nei soggetti anziani ed in particolare nei soggetti con età ≥ 65 anni⁹. I dati osservazionali disponibili suggeriscono tuttavia che anche nei soggetti ultrasessantacinquenni già colpiti da cardiopatia ischemica l'esercizio fisico, anche moderato, eserciti un significativo beneficio in termini di riduzione della mortalità totale. In particolare appare di estrema importanza per il paziente anziano il riscontro che anche l'esercizio fisico di inten-

sità lieve-moderata sembra essere associato ad una significativa riduzione della mortalità. Risultati sovrapponibili sono stati riportati per il rischio di ictus ischemico¹⁰. Pur in assenza di dati provenienti da trial clinici condotti specificamente nell'anziano, le principali Linee Guida internazionali raccomandano quindi le modificazioni dello stile di vita volte ad un aumento dell'attività fisica e ad una diminuzione del consumo calorico, come elemento fondamentale per la riduzione del rischio aterosclerotico.

Obesità

L'obesità rappresenta un fattore di rischio maggiore anche nel soggetto anziano. I soggetti obesi o in sovrappeso tendono ad avere anche elevati valori di pressione arteriosa, colesterolo e trigliceridi; tendono inoltre ad avere più bassi valori di C-HDL e molto spesso sono affetti da diabete di tipo II o ridotta tolleranza al glucosio. L'aggregazione di tutti questi fattori, comunemente presente in questi soggetti, è chiamata sindrome metabolica. Questa sindrome, caratterizzata da un punto di vista fisiopatologico da uno stato di insulino-resistenza, è gravata da un elevato rischio di eventi coronarici e cerebrali¹¹. L'associazione tra obesità e rischio aterosclerotico è particolarmente forte nei soggetti con obesità di tipo addominale (circonferenza della vita >102 cm per i maschi e 88 cm per le femmine); questi soggetti necessitano di particolare attenzione da parte del medico. Appare quindi plausibile che la riduzione del peso corporeo nei soggetti anziani in sovrappeso possa rappresentare un approccio ideale per la simultanea riduzione di numerosi fattori di rischio. Due grandi studi d'in-

tervento hanno recentemente avvalorato quest'ipotesi. Nel Finnish Diabetes Prevention Study¹² sono stati reclutati 522 soggetti giovani-adulti, con sovrappeso e ridotta tolleranza al glucosio, allo scopo di valutare l'efficacia delle modificazioni dello stile di vita (dieta associata ad incremento dell'attività fisica) nel prevenire l'incidenza di diabete mellito. I risultati finali dello studio hanno dimostrato una significativa riduzione del rischio di sviluppare diabete nei soggetti assegnati al gruppo di intervento. Particolarmente importante appare l'osservazione che anche nei soggetti che hanno ottenuto solo una modica riduzione del peso corporeo (5% del peso iniziale) si è riscontrata una sostanziale riduzione del rischio di diabete. Questi risultati sono stati confermati nell'anziano dai dati del Diabetes Prevention Program: in questo studio, infatti, l'analisi del sottogruppo di soggetti con età superiore a 60 anni, ha confermato come la riduzione del peso corporeo secondaria alle modificazioni dello stile di vita sia efficace nel prevenire la transizione a diabete mellito in soggetti ad alto rischio¹³. Va tuttavia ricordato come ad oggi non siano disponibili dati relativi all'efficacia della riduzione del peso corporeo nel prevenire gli eventi cardiovascolari maggiori nei soggetti anziani ed in particolare in quelli molto anziani (età ≥75).

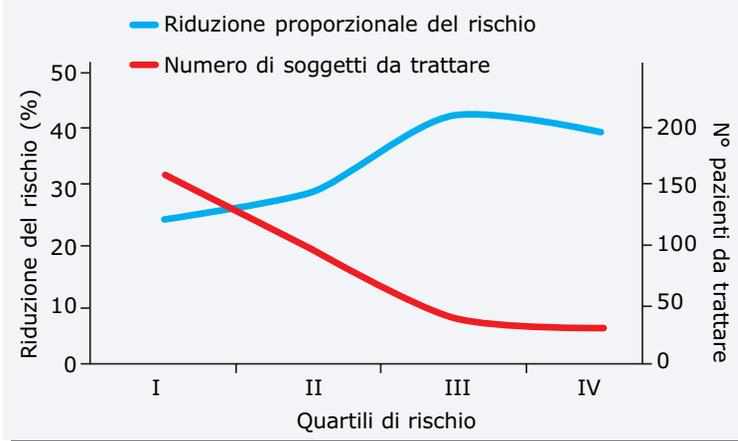
Iperensione arteriosa

L'iperensione arteriosa, soprattutto quella sistolica isolata, è molto frequente nei soggetti anziani, dove raggiunge una prevalenza superiore al 50%. Il trattamento dell'iperensione nell'anziano è molto spesso inadeguato e circa 2/3 dei soggetti con età ≥75 anni presenta valo-

ri di pressione sistolica ≥140 mmHg¹⁴. Nell'anziano l'iperensione arteriosa costituisce un potente fattore di rischio per cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco, ictus ed insufficienza renale. L'effetto dannoso dell'iperensione arteriosa è amplificato dalla coesistenza di altri fattori di rischio, in particolare dal diabete mellito.

Diversi studi hanno dimostrato l'efficacia del trattamento antiipertensivo negli anziani e in particolare nei soggetti ad elevato rischio aterosclerotico^{15,16}. Per esempio nello studio SHEP (**S**ystolic **H**ypertension in the **E**lderly **P**rogram) la riduzione del rischio relativo aumentava in modo proporzionale all'aumentare del profilo di rischio cardiovascolare. Viceversa, il numero di pazienti da trattare per prevenire un evento coronarico maggiore diminuiva drammaticamente all'aumentare del profilo di rischio (figura 1). Gli studi clinici randomizzati hanno inoltre dimostrato che nell'anziano la normalizzazione dei valori pressori riduce la mortalità per tutte le cause, gli eventi coronarici e in modo particolarmente pronunciato l'ictus e lo scompenso cardiaco. Sulla base di questi risultati, le Linee Guida internazionali hanno stabilito che l'obiettivo terapeutico per i soggetti anziani deve essere il medesimo di quello stabilito per il giovane-adulto (<140/90). Il trattamento dell'iperensione nell'anziano deve prevedere innanzitutto un approccio non farmacologico basato sulla riduzione del peso corporeo, sulla riduzione dell'introito di sodio ed alcool e sull'aumento dell'attività fisica. Quando questi provvedimenti non sono sufficienti è necessario integrare la terapia farmacologica. La scelta del tipo di farmaco deve essere modula-

Figura 1. Riduzione del rischio proporzionale e numero di pazienti da trattare per un anno per prevenire un evento coronarico maggiore in relazione al profilo di rischio cardiovascolare globale: studio SHEP.



ta sulla gravità dell'ipertensione, sulla presenza di altri fattori di rischio e di eventuali complicanze d'organo e, soprattutto, sulla coesistenza di patologie associate. Per esempio, nei soggetti con diabete mellito, scompenso cardiaco o pregresso ictus ischemico, l'uso di ACE inibitori appare particolarmente indicato^{17,18}.

Dislipidemia

Negli ultimi dieci anni numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia della terapia ipolipemizzante con farmaci inibitori dell'enzima HMG-CoA reduttasi, le cosiddette "statine", nella prevenzione degli eventi cardiovascolari sia nell'ambito della prevenzione primaria che in quella secondaria (tabella 3). La maggior parte di questi studi non è stata condotta specificatamente in soggetti anziani, tuttavia molti di questi trial hanno arruolato un numero consistente di soggetti di età >60 anni, consentendo di ottenere estrapolazioni affidabili per quanto riguarda questa fascia d'età.

Studi di prevenzione primaria

Allo stato attuale solo due studi di prevenzione primaria hanno

coinvolto anche soggetti anziani. Il West of Scotland Prevention Study (WOSCOPS), disegnato per valutare l'effetto della pravastatina in soggetti maschi con ipercolesterolemia, aveva come criterio di esclusione un'età maggiore di 65 anni¹⁹; tuttavia l'analisi del sottogruppo di soggetti più anziani (55-65 anni) ha mostrato una riduzione significativa (↓27%) del rischio relativo di sviluppare l'end-point primario (infarto del miocardio non fatale o morte per evento coronarico).

Nello studio American Force Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS) sono stati studiati oltre 6.000 soggetti di entrambi i sessi, di cui il 21% aveva un'età ≥65 anni²⁰. I valori medi di colesterolo totale e colesterolo-LDL al momento della randomizzazione erano rispettivamente di 221 mg/dL e 150 mg/dL. Dopo cinque anni di trattamento, la riduzione del rischio relativo di eventi coronarici (angina instabile, infarto del miocardio, morte improvvisa) è risultata di entità simile e clinicamente significativa (↓37%) nei soggetti anziani così come nei soggetti più giovani.

Studi di prevenzione secondaria

L'analisi complessiva dei risultati di prevenzione secondaria conferma e rafforza i dati emersi negli studi di prevenzione primaria²¹. Nella seconda metà degli anni '90, tre grandi studi hanno arruolato circa 8.000 pazienti di età compresa tra i 60 ed i 75 anni per valutare l'efficacia della riduzione della colesterolemia con statine.

Nello studio 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), l'analisi dei sottogruppi ha dimostrato un'efficacia sovrapponibile anche nei soggetti con età ≥60 anni dove è stata riscontrata una riduzione del rischio relativo di eventi coronarici maggiori pari al 29% e una riduzione del rischio di morte del 27%²².

Due anni dopo, lo studio CARE (Cholesterol And Recurrent Events) ha esteso i risultati dello studio 4S, dimostrando il ruolo protettivo della pravastatina anche nei pazienti con pregresso infarto del miocardio e colesterolemia normale o solo modestamente elevata (C-Tot. <240 mg/dL e C-LDL 115-174 mg/dL)²³. Anche in questo studio, i soggetti anziani hanno avuto una riduzione del rischio di eventi sostanzialmente sovrapponibile a quella riscontrata nei soggetti più giovani.

Una terza conferma dell'efficacia della terapia con statine nell'anziano proviene dallo studio LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease)²⁴. In questo studio sono stati reclutati oltre 3.500 soggetti di età compresa tra i 65 ed i 75 anni: di questi 1.346 erano ultrasettantenni. Al momento della randomizzazione il valore medio della colesterolemia nei due gruppi di intervento era di 218 mg/dL (C-LDL=150

Tabella 3. Dati riassuntivi dei principali studi di prevenzione primaria e secondaria con statine.

Studio (anno)	Terapia	Prevenzione	Follow-up (anni)	Soggetti	Soggetti anziani	Endpoint primario* (↓RR)	Mortalità coronarica (↓RR)	Ictus (↓RR)	NNT per 1 anno (Mortalità coronarica)
WOSCOPS (1995)	Pravastatina (40 mg)	primaria	4,9	6.595	3.370 (55-64 aa)	31%	33%	0	816
AFCAPS (1998)	Lovastatina (20-40 mg)	primaria	5,2	6.605	1.416 (65-73 aa)	37%	27%	ND	ND
4S (1994)	Simvastatina (20-40 mg)	secondaria	5,4	4.444	2.282 (60-70 aa)	29%	43%	30%	154
CARE (1996)	Pravastatina (40 mg)	secondaria	5	4.159	2.129 (60-75 aa)	24%	20%	31%	455
LIPID (1998)	Pravastatina (40 mg)	secondaria	6,1	9.014	3.514 (65-75 aa)	24%	24%	19%	322
HPS (2002)	Simvastatina (40 mg)	primaria/ secondaria	5	20.536	4.648 (65-80 aa)	13% 24%	17%	25%	417
PROSPER (2002)	Pravastatina (40 mg)	primaria/ secondaria	3,2	5.804	5.804 (70-82aa)	15%	24%	0	356

In tutti gli studi di prevenzione, sia primaria sia secondaria, la riduzione del rischio coronarico nell'anziano è risultata di dimensioni simile o maggiore rispetto alla controparte più giovane.

mg/dL). Anche in questo caso l'analisi limitata ai soggetti anziani ha permesso di apprezzare una sostanziale riduzione del rischio di eventi coronarici maggiori (morte per cardiopatia ischemica e infarto del miocardio non fatale) nei soggetti in trattamento con pravastatina. La riduzione del rischio relativo è risultata particolarmente evidente nei soggetti di età compresa tra 65 e 69 anni ($\downarrow 28\%$), mentre nei soggetti più anziani (70-75 anni) si è registrato un effetto protettivo più modesto ($\downarrow 15\%$).

Sebbene i risultati di questi studi avessero chiaramente dimostrato che l'abbassamento della colesterolemia tramite statine, riduce gli eventi coronarici e la mortalità per cardiopatia ischemica nella popolazione generale, e in particolare nei soggetti già affetti da cardiopatia ische-

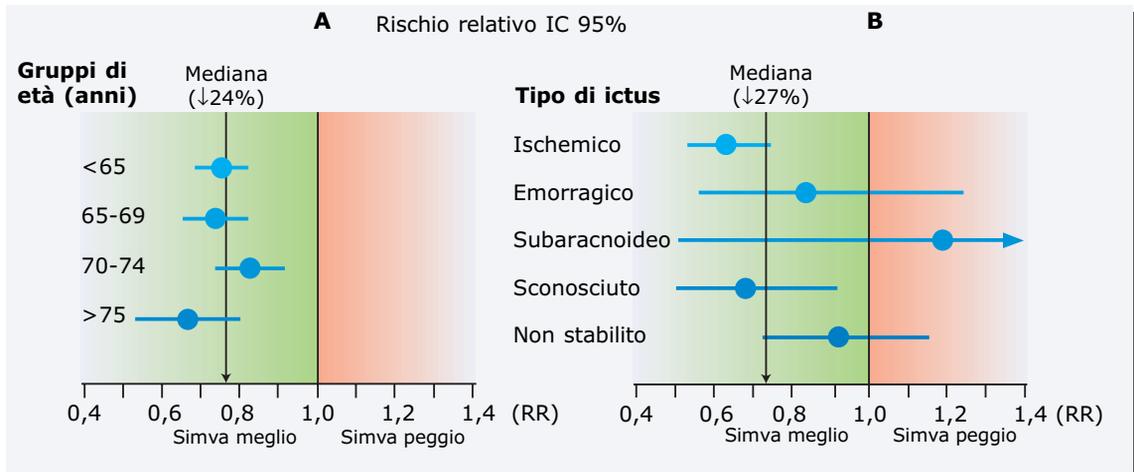
mica, i risultati non potevano considerarsi conclusivi, e quindi completamente estensibili, per determinati sottogruppi di soggetti: i soggetti diabetici, le donne e i soggetti anziani. Nessuno degli studi precedenti era stato infatti disegnato per rispondere a questi specifici obiettivi. Allo scopo di rispondere a questi interrogativi sono stati condotti altri due grandi trial randomizzati con statine, i cui risultati sono stati recentemente pubblicati.

Lo studio HPS (**H**eart **P**rotection **S**tudy), ha interessato 20.536 soggetti di entrambi i sessi, seguiti per 5 anni, valutando l'efficacia di simvastatina 40 mg e di un trattamento antiossidante vitaminico (vit. E, vit. C, β -carotene) sulla mortalità totale, coronarica e non-coronarica (end-point primari)²⁵. I pazienti sono stati arruolati in modo tale da ottenere un sufficiente numero di soggetti nei diversi sottogruppi definiti in base alla presenza di coronaropatia (n=13.379), arteriopatia periferica (n=6.748), diabete (n=5.963), ipertensione arteriosa in trattamento (n=8.455) ed età avanzata compresa tra 65 e 80 anni (4.648). E' stata riscon-

trata una significativa riduzione della mortalità cardiovascolare (-17%) e per tutte le cause (-12%), degli ictus (-27%) e di tutti gli eventi cardiovascolari (-24%). Risultati sovrapponibili sono stati riscontrati nei diversi sottogruppi predefiniti. In particolare, per quanto riguarda i soggetti anziani, sia i soggetti con età compresa tra 65 e 69 anni che quelli con età compresa tra 70 e 80, hanno ottenuto un beneficio sovrapponibile a quello dei soggetti più giovani, con una riduzione del rischio relativo di sviluppare l'end-point primario del 23% e del 18% rispettivamente (figura 2).

Infine lo studio PROSPER (**P**ROspective Study of **P**ravastatin in the **E**lderly at **R**isk) è stato concepito per valutare specificatamente i benefici della terapia ipolipemizzante nell'anziano²⁶. A questo scopo 5.804 uomini e donne di età 70-82 anni, colesterolemia 155-355 mg/dL e storia di malattia cardiovascolare o presenza di fattori di rischio, sono stati randomizzati a ricevere pravastatina 40mg o placebo per un periodo medio di 3,2 anni. L'utilizzo della statina ha comportato una significativa riduzione del colesterolo-

Figura 2. Effetto di simvastatina sull'incidenza di eventi vascolari maggiori in rapporto all'età (A) e di ictus (B) nello studio HPS. (Dati preliminari HPS³¹).



LDL (\downarrow 34%), degli eventi indice (morte coronarica + IMA non fatale + ictus) pari al 15% e degli eventi coronarici maggiori (\downarrow 23%), confermando quindi definitivamente l'efficacia del trattamento ipolipemizzante con questi farmaci anche nell'anziano, come peraltro già abbondantemente suggerito dalle analisi a posteriori dei trial precedenti. A fronte di questi risultati positivi va sottolineato che, per la prima volta in un trial clinico, l'uso di pravastatina è stato associato ad un incremento significativo dei casi di neoplasia (-25%).

Eventi extra-coronarici

Gli studi di intervento sopramenzionati hanno permesso di valutare l'efficacia del trattamento con statine anche su altre manifestazioni cliniche della malattia aterosclerotica, quali per esempio la vasculopatia periferica degli arti inferiori e l'ictus. Quest'ultimo end-point assume particolare importanza in ambito geriatrico; la sua incidenza e prevalenza aumentano infatti in modo drammatico con l'età. Nel soggetto anziano l'ictus è gravato non solo da elevata mortalità ma anche da significativa morbilità in termini di compromissione delle funzioni cognitive e perdita dell'autonomia funzionale.

La maggior parte degli studi di intervento ha dimostrato un effetto protettivo delle statine sull'incidenza di eventi cerebrovascolari. Per esempio nello studio 4S i soggetti in trattamento con simvastatina hanno avuto una riduzione del rischio relativo di eventi cerebrovascolari di oltre il 30%. Risultati analoghi sono stati ottenuti con lo stesso farmaco nello studio HPS dove è stata registrata una riduzione proporzionale del rischio di ic-

tus di circa il 24% (figura 2).

Va tuttavia specificato che dall'analisi di questi studi non è possibile trarre conclusioni definitive nei soggetti anziani in quanto i risultati relativi a questo specifico end-point clinico sono stati sempre pubblicati per tutta la popolazione dello studio e mai nel sottogruppo di soggetti con età più avanzata. A tal riguardo è doveroso sottolineare che gli unici dati relativi alla popolazione anziana provengono dallo studio PROSPER. In questo trial tuttavia l'incidenza di ictus fatale e non fatale nei soggetti in trattamento con pravastatina è risultata sovrapponibile a quella dei soggetti in trattamento con placebo, mentre è stata dimostrata una riduzione del rischio di attacchi ischemici transitori (\downarrow 29%, $p=0,051$). Da questo punto di vista quindi, questo studio non ha confermato nella popolazione anziana i risultati degli studi precedenti ottenuti nei soggetti giovani-adulti.

Diabete

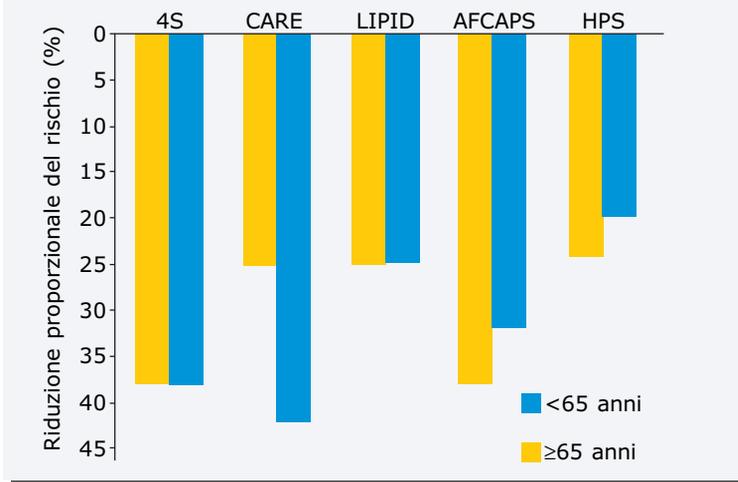
Nei soggetti anziani con diabete di tipo II, le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morte e i soggetti diabetici hanno un rischio di morte doppio rispetto ai coetanei. Il rischio di complicanze macrovascolari è strettamente correlato alla durata della malattia, alla qualità del compenso metabolico, espresso in termini di emoglobina glicosilata ed alla presenza di altri fattori di rischio maggiori, quali l'ipertensione, la dislipidemia e il fumo di sigaretta²⁷. Nonostante queste evidenze epidemiologiche, non è stato ancora possibile stabilire con certezza se il miglioramento del controllo metabolico sia in grado di ridurre in modo significativo il rischio di compli-

canze macrovascolari. I risultati dei trial disponibili, sebbene suggeriscano una potenziale riduzione del rischio di eventi nei soggetti sottoposti a controllo metabolico intensivo, non permettono di trarre conclusioni definitive. Il punto appare ancora più critico per quanto riguarda i soggetti anziani per i quali non esistono studi specifici. In considerazione della maggiore predisposizione degli anziani agli eventi avversi di un rigoroso controllo glicemico, in particolare le crisi ipoglicemiche, appare fondamentale da parte del clinico adattare le Linee Guida internazionali sulla base della comorbilità e dello stato funzionale del singolo paziente²⁷.

Maggiori dati sono invece disponibili per quanto riguarda l'efficacia del trattamento degli altri fattori di rischio cardiovascolare nel paziente anziano diabetico. I grandi studi clinici randomizzati degli ultimi anni hanno permesso di dimostrare l'effetto positivo del trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa e della dislipidemia. Per esempio, lo studio SHEP ha dimostrato come nel sottogruppo di 583 pazienti diabetici (età ≥ 60 anni), il trattamento della ipertensione sistolica isolata (PAS >140 mmHg; PAD <90 mmHg) con clortalidone ha determinato una sostanziale e significativa (\downarrow 34%) riduzione del rischio di sviluppare eventi cardiovascolari maggiori²⁸. Questi risultati sono stati confermati

Nell'anziano possono essere presenti con maggiore frequenza forme subcliniche di aterosclerosi e ciò rende più sfumata la distinzione tra prevenzione primaria e secondaria.

Figura 3. Riduzione proporzionale del rischio di eventi coronarici maggiori associato all'uso di statine: confronto tra soggetti giovani-adulti e anziani in 5 trial clinici randomizzati.



e rafforzati dallo studio HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators)¹⁷. In questo studio 3.577 pazienti (età media 65±6,6 anni) con diagnosi di malattia cardiovascolare o almeno un fattore di rischio maggiore sono stati randomizzati al trattamento con un Ace-inibitore (ramipril) o al trattamento con placebo. Alla fine del follow-up (4,5 anni), i soggetti in trattamento attivo hanno avuto una riduzione significativa di infarto del miocardio, ictus, morte per cause cardiovascolari e morte per tutte le cause. Inoltre la riduzione del rischio di eventi cardiovascolari è risultata almeno in parte indipendente dalla riduzione della pressione arteriosa, suggerendo un effetto “vasoprotettivo” di questa molecola nei soggetti diabetici. Analogamente, le sub-analisi degli studi 4S²⁹ e LIPID²⁴,

hanno chiaramente dimostrato l'efficacia del trattamento ipocolesterolemizzante con statine nella prevenzione degli eventi cardiovascolari nel paziente diabetico. Alla luce di queste osservazioni, anche nel soggetto diabetico anziano, appare opportuno un approccio preventivo multifattoriale imperniato da un lato sulle modificazioni dello stile di vita (abolizione del fumo, incremento dell'attività fisica, riduzione del peso corporeo se indicato) e dall'altro sul trattamento farmacologico “intensivo” dell'ipertensione e della dislipidemia³⁰.

Conclusioni

I risultati dei numerosi trial clinici di prevenzione primaria e secondaria volti alla modificazione di numerosi fattori di rischio maggiore hanno dimo-

strato l'effettiva possibilità di ridurre il rischio aterosclerotico anche nell'anziano. Questi stessi studi hanno anche dimostrato come l'efficacia degli interventi farmacologici di prevenzione secondaria, in particolare il trattamento antiipertensivo e ipocolesterolemizzante, sia sostanzialmente sovrapponibile nel soggetto anziano e in quello giovane-adulto (figura 3). Questa osservazione combinata con l'elevato rischio cardiovascolare intrinseco dei soggetti di età più avanzata, suggerisce come questa categoria di pazienti debba essere considerata un “target” ideale in termini di rapporto costo/beneficio. A questo proposito va infine ricordato che, più spesso che nel giovane, l'anziano può presentare forme di malattia aterosclerotica subclinica, e quindi la distinzione tra prevenzione primaria e prevenzione secondaria appare più sfumata.

In ultima analisi una grande mole di dati osservazionali e sperimentali sostiene l'utilità di un approccio multifattoriale per la riduzione del rischio aterosclerotico nel paziente anziano. Le linee principali di questi interventi sono riassunte e schematizzate nelle Linee Guida pubblicate da numerose società scientifiche. Tuttavia in considerazione dell'eterogeneità e della complessità clinica dell'anziano, l'applicazione di tali Linee Guida deve essere strettamente modulata alle caratteristiche del singolo paziente. **ITM**

Bibliografia

1. Williams MA, Fleg JL, Ades PA, et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. Secondary prevention of coronary

heart disease in the elderly (with emphasis on patients > or =75 years of age): an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. *Circulation* 2002; 105:1735-1743.

2. Fellin R, Zuliani G, Volpato S. La prevenzione secondaria della cardiopatia coronarica nell'anziano. *Giornale Gerontologia* 1995; 43:489-497.
3. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults:

- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
4. **Fuster V, Gotto AM.** Risk reduction. *Circulation* 2000; 102:94-102.
 5. **Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al.** Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:1837-1847.
 6. http://www.cuore.iss.it/val_rischio/carte-rischio.htm.
 7. **Sparrow D, Dawber T, Colton T.** The influence of cigarette smoking on prognosis after first myocardial infarction. *J Chronic Dis* 1978; 31:415-432.
 8. **Hermanson B, Omenn GS, Kronmal RA, et al.** Beneficial six-year outcome of smoking cessation in older men and women with coronary artery disease. Results from the CASS registry. *N Engl J Med* 1988; 319:1365-1369.
 9. **Hakim AA, Curb JD, Petrovitch H, et al.** Effects of walking on coronary heart disease in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Circulation* 1999; 100:9-13.
 10. **Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M.** Physical activity and mortality in older men with diagnosed coronary heart disease. *Circulation* 2000; 102:1358-1363.
 11. **Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al.** The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288:2709-2716.
 12. **Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al.** Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343-1350.
 13. **Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.** Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403.
 14. **The Sixth Report of the Joint National Committee** on prevention, detection, Evaluation, and Treatment of High blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157:2413-2446.
 15. **MacMahon S, Rodger A.** The effects of blood pressure reduction in older patients: an overview of five randomized controlled trials in elderly hypertensives. *J Clin Exp Hypertension* 1993; 15:967-978.
 16. **Ferrucci L, Furberg CD, Penninx BW, et al.** Treatment of isolated systolic hypertension is most effective in older patients with high-risk profile. *Circulation* 2001; 104:1923-1926.
 17. **Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators.** Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000; 355:253-259.
 18. **PROGRESS Collaborative Group** Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6.105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358:1033-1041.
 19. **Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al.** Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1301-1307.
 20. **Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al.** Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279:1615-1622.
 21. **LaRosa JC, He J, Vupputuri S.** Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282:2340-2346.
 22. **Scandinavian Simvastatin Survival Study Group.** Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 1994; 344:1383-1389.
 23. **Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al.** The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1001-1009.
 24. **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; 339:1349-1357.
 25. **Heart Protection Study Collaborative Group.** MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.
 26. **Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al.** PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1623-1630.
 27. **Meneilly GS, Tessier D.** Diabetes in elderly adults. *Journal of Gerontology Medical Science* 2001; 56A:M5-M13.
 28. **Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al.** Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996; 276:1886-1892.
 29. **Pyorala 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.
 30. **American Diabetes Association.** Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26S:S33-S50.
 31. <http://www.ctsu.ox.ac.uk/~hps/>