



Approcci innovativi per la prevenzione del rischio vascolare nell'anziano

New approaches to the prevention of vascular risk in the elderly

A. CAPURSO, C. CAPURSO*, V. SOLFRIZZI, F. PANZA

Cattedra di Geriatria, Centro per lo Studio del Metabolismo Lipoproteico e dell'Aterosclerosi, Università di Bari, Bari, Italy; * Cattedra di Geriatria, Università di Foggia, Foggia, Italy

Hypercholesterolemia has frequently been considered a uncertain risk factor in old people due to prospective studies who failed to demonstrate statistically significant association between elevated levels of total cholesterol and all cause mortality. Recent large trials on statins have clearly demonstrate the significant reduction of coronary (CHD) and cerebrovascular (CVD) acute events also in patients over 70 years, leading to the conclusion that pharmacological prevention of vascular events with statins is effective in old people as it is in the young people. If we consider that with aging the vascular risk profile modifies from prevalently cardiovascular to prevalently cerebrovascular, the most beneficial effects of statin in elderly may be considered the significant reduction of stroke, which appears to be of the same size as CHD risk reduction. Moreover, considering that antihypertensive treatment reduces stroke by 35-40% and CHD by 14-20%, the addition of a statin to antihypertensive treatment in ASCOTT-LLA trial has demonstrated to promote a greater reduction in CHD and CVD acute rate events, which appears to be additional to the beneficial effects obtained with the usual antihypertensive treatment.

Key words: Hypercholesterolemia • Elderly • Cardiovascular risk • Cerebrovascular risk • Statins

Introduzione

La morbilità e mortalità cardiovascolare ha una prevalenza crescente con l'aumentare dell'età, raggiungendo i valori più elevati nelle fasce di età più avanzata. Ci si pone il quesito se possa essere utile nell'anziano la valutazione e la prevenzione del rischio cardiovascolare. Nel soggetto anziano il rischio cardiovascolare viene spesso trascurato perché in età avanzata è frequente una situazione di polipatologia e multi-farmacoterapia per cui può essere difficile o inopportuno aggiungere altri farmaci ad aumentare il bagaglio terapeutico dell'anziano.

Occorre tuttavia considerare che il calcolo del rischio cardiovascolare a 10 anni con le tabelle italiane correnti dell'Istituto Superiore della Sanità (ISS) si basa su alcuni fattori di rischio ben definiti: età, sesso, pressione arteriosa sistolica, fumo, intolleranza al glucosio o diabete mellito, valori del colesterolo totale ed HDL; tuttavia, l'impatto di questi fattori nella valutazione del rischio è diverso secondo



l'età e il sesso; in effetti, accade che, a parità di fattori di rischio, l'età pesa molto più degli altri fattori, per cui quasi tutti gli anziani finiscono nella fascia del rischio più elevato, quella cioè da trattare con i farmaci.

Occorre anche considerare che con l'avanzare dell'età il rischio relativo ed il rischio assoluto per mortalità cardiovascolare si modificano, in quanto si riduce progressivamente il rischio relativo mentre aumenta parallelamente il rischio assoluto¹. Ciò si verifica perché la percentuale di incremento del rischio di morte cardiovascolare nei soggetti anziani esposti ai fattori di rischio si riduce progressivamente in quanto il numero assoluto delle morti cardiovascolari aumenta comunque ed in maniera indiscriminata con l'avanzare dell'età. Tutto ciò condiziona il giudizio sull'effettivo rischio vascolare dell'anziano, per cui occorre basarsi su altri elementi di valutazione.

Il profilo del rischio vascolare nell'anziano

Con l'avanzare dell'età il profilo del rischio vascolare si modifica passando da un rischio prevalentemente cardiovascolare ad un rischio prevalentemente cerebrovascolare. Secondo i dati del "Disaster center" degli USA (www.disastercenter.com) dopo i 75 anni di età il numero dei decessi per *stroke* supera quello per infarto miocardico e a 85 anni il tasso di mortalità per *stroke* è significativamente più elevato di quello per infarto miocardico. L'*Oxford Study*, uno studio osservazionale condotto fra il 2002 e il 2005 nello Yorkshire (UK) su 91.106 residenti di tutte le età, ha documentato che con l'avanzare dell'età si ha un diverso incremento dell'incidenza di eventi vascolari non fatali, cioè infarto miocardico, *stroke* e arteriopatia periferica². Innanzitutto è stato osservato che l'80% degli eventi cerebrovascolari acuti, il 73% degli eventi coronarici e il 70% degli eventi vascolari periferici si determinano nei soggetti di età > 65 anni, i quali dell'intero campione di 91.106 soggetti studiati sono soltanto il 14%, cioè 12.886; più del 50% di tali eventi si concentrano nelle fasce di età > 75 anni. Confrontando la fascia di età 65-74 con quella > 85 anni, l'incidenza di infarto miocardico passa da 5 a 12 casi per mille per anno, mentre l'incidenza dello *stroke* passa dal 6 al 22 per mille per anno. Lo *stroke* pertanto risulta essere la patologia vascolare a più elevato tasso di incremento per mille nelle fasce di età più avanzate. Questo dato rende evidente che con l'avanzare dell'età il "target" della prevenzione vascolare deve spostarsi pertanto dal-

l'infarto miocardico allo *stroke*. Ciò ha implicazioni profonde perché lo *stroke* è la principale causa di disabilità neurologica permanente². Oltre il 50% dei soggetti colpiti da *stroke* non fatale sopravvive infatti con una disabilità permanente e totale dipendenza dal "caregiver" per le comuni attività della vita quotidiana.

I fattori di rischio vascolare

I più importanti fattori di rischio delle tre patologie vascolari (coronariche, cerebrovascolari e periferiche) sono l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia, il fumo e la malattia diabetica. Pur essendo tutti fattori di rischio indipendenti, è noto che l'ipertensione arteriosa è il fattore di rischio più importante per il circolo cerebrale, la dislipidemia per il circolo coronarico ed il fumo + diabete per il circolo periferico. Tuttavia, mentre il ruolo della ipertensione arteriosa nel rischio cerebrovascolare dell'anziano ha avuto numerose conferme da *trials* internazionali^{3,4}, l'ipercolesterolemia ha mostrato generalmente una associazione debole con il rischio cerebrovascolare per cui nell'anziano è sempre stata considerata un fattore di rischio piuttosto dubbio e pertanto non suscettibile di trattamento. Anche studi recenti osservazionali hanno confermato la non correlazione fra quartili elevati di colesterolemia e mortalità cardiovascolare e per tutte le cause^{5,6}. In seguito tuttavia si è visto che l'associazione debole fra ipercolesterolemia ed eventi cerebrovascolari nel soggetto anziano è spesso dovuta alla presenza di fattori di confondimento che interferiscono con i calcoli statistici. I fattori di confondimento più frequenti nell'anziano sono rappresentati dai parametri dello stato nutrizionale, che assai spesso sono profondamente alterati per una condizione di malnutrizione piuttosto frequente nell'anziano. Quando con analisi multivariate i dati sono stati corretti per i diversi fattori di confondimento, particolarmente le patologie croniche, la sideremia e l'albuminemia, il rischio di mortalità cardiovascolare è risultato significativamente più elevato nel quartile più alto di colesterolemia rispetto al quartile più basso⁷. L'ipercolesterolemia pertanto mantiene inalterato il suo ruolo primario fra i fattori di rischio vascolari anche in età avanzata.

Colesterolemia e rischio cerebrovascolare

L'incertezza dei dati osservazionali sull'impatto effettivo della colesterolemia sugli eventi cerebrova-

scolari è stata definitivamente risolta dallo studio *Heart Protection Study* (HPS) che ha dimostrato per la prima volta l'efficacia delle statine nella prevenzione di eventi vascolari maggiori nei soggetti anziani ⁸.

Lo studio HPS era uno studio di prevenzione secondaria condotto per 5 anni su 20.000 pazienti ipercolesterolemici ad alto rischio vascolare di età 40-80 anni, affetti da cardiopatia coronarica (CHD), arteriopatia periferica e/o diabete mellito ⁸. L'HPS era uno studio a quattro braccia, dei quali uno era assegnato alla simvastatina 40 mg/die, uno al placebo, un terzo braccio ad un trattamento con antiossidanti ed un quarto a simvastatina e antiossidanti. Per la prima volta i pazienti arruolati di età > 65 anni erano la maggioranza, cioè il 52% dell'intera popolazione arruolata. L'elevata numerosità dei soggetti anziani consentì per la prima volta di valutare l'impatto effettivo di una statina, la simvastatina, sugli eventi morbosi vascolari più tipici dell'età più avanzata, particolarmente lo *stroke*.

Rispetto agli altri gruppi trattati, i soggetti del braccio simvastatina mostrarono una riduzione degli eventi vascolari acuti del 24%. I dati più rilevanti dello studio sono stati tre: 1) la riduzione della incidenza degli eventi vascolari acuti è stata della stessa misura sia per l'infarto miocardico sia per lo *stroke*, cioè di circa il 25%; 2) la riduzione degli eventi cardiovascolari e cerebrovascolari è stata identica nelle diverse classi di colesterolemia, per cui il livello di colesterolo era ininfluenza sul livello di rischio e sull'entità del beneficio: in altre parole la simvastatina riduceva in pari misura il rischio vascolare, a qualsiasi livello di colesterolemia, alta o bassa, per cui l'antica equazione "*elevata colesterolemia = rischio più elevato*" veniva a cadere, in quanto qualunque valore di colesterolemia si giovava della simvastatina in ugual misura; 3) il beneficio in termini di riduzione del rischio era pari in tutte le classi di età, anzi nei soggetti > 75 anni la riduzione del rischio di eventi vascolari maggiori appariva ancora maggiore. I dati dello studio HPS pertanto hanno dimostrato che i soggetti che maggiormente si giovano della terapia con simvastatina sono quelli più vecchi, soprattutto in termini di riduzione del rischio cerebrovascolare, che dopo i 75 anni diviene preponderante rispetto al rischio coronarico.

Iperensione arteriosa e rischio vascolare

Considerato che gli eventi vascolari acuti più frequenti nell'anziano sono l'ictus cerebrale (*stroke*)

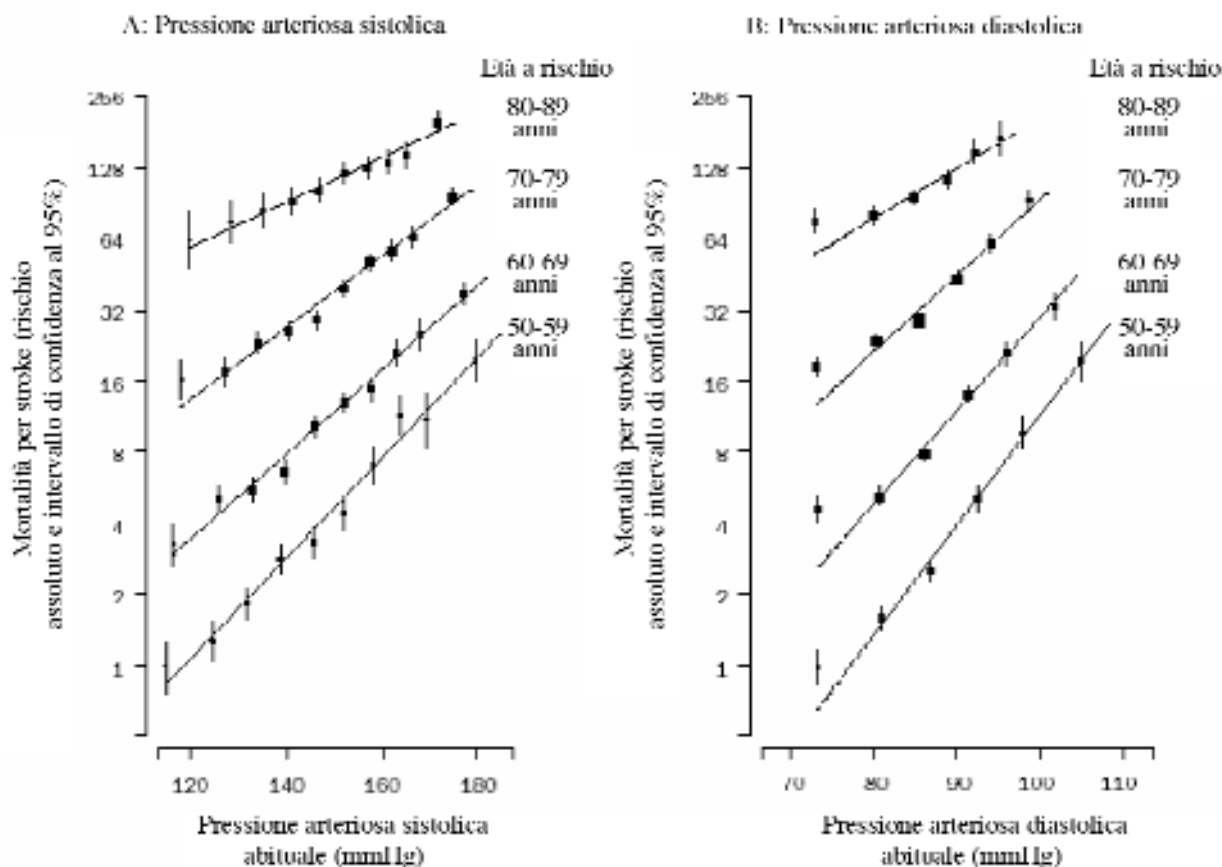
e in minor misura l'infarto miocardico, la prevenzione dovrà necessariamente mirare a questi due target. I fattori di rischio maggiormente implicati nella patologia cardio-cerebrovascolare sono l'ipertensione arteriosa e la dislipidemia. Quando questi due fattori di rischio indipendenti coesistono, essi incrementano in modo moltiplicativo il rischio vascolare.

L'associazione fra ipertensione arteriosa e *stroke* è stata dimostrata in un numero veramente grande di studi. Una recente metanalisi di 61 studi prospettici ⁹, per un totale di un milione di pazienti, ha mostrato in maniera convincente che con l'incrementarsi della pressione arteriosa sia sistolica sia diastolica, misurata come pressione arteriosa abituale, il rischio di *stroke* aumenta progressivamente per decenni di età, a partire da 60 anni (Fig. 1).

Se il rapporto fra ipertensione arteriosa e *stroke* è molto forte, meno forte invece è il rapporto fra ipertensione arteriosa e CHD. Una metanalisi di 14 studi per un totale di 37.000 pazienti ha dimostrato che la terapia anti-ipertensiva riduce in maniera molto più marcata il rischio cerebrovascolare (-42%) e assai meno quello coronarico (-14%) ¹⁰. Una seconda metanalisi sugli effetti della terapia anti-ipertensiva aveva dimostrato una riduzione del rischio di *stroke* del 38% e del CHD del 16% ¹¹. I dati di queste metanalisi mettevano in evidenza pertanto che l'impatto dei fattori di rischio "ipertensione arteriosa" e "ipercolesterolemia" era diverso sui due più importanti organi bersaglio, avendo l'ipertensione arteriosa un impatto assai maggiore sul circolo cerebrovascolare mentre l'ipercolesterolemia mostrava di impattare maggiormente il circolo coronarico.

Sulla base di questi dati è stato varato lo studio ASCOT (*Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*) ^{12,13}, che ha arruolato 20.000 pazienti di età 40-79 affetti da ipertensione arteriosa e suddivisi in due gruppi, trattati con due diversi regimi anti-ipertensivi: diuretici e beta-bloccanti l'uno, ACE inibitori e calcio antagonisti l'altro. Un sottogruppo dei pazienti arruolati, 5.000 per ogni braccio, con colesterolo totale inferiore a 250 mg/dL ha ricevuto anche una terapia ipocolesterolemizzante con atorvastatina 10 mg oppure placebo (ASCOT-LLA: *Lipid Lowering Arm*). Premesso che l'effetto terapeutico ipotensivo è stato identico nei due bracci dello studio trattati con i due differenti regimi anti-ipertensivi, lo studio ASCOT-LLA è stato comunque interrotto prematuramente a 3 anni per la indiscussa superiorità del braccio "*atorvastatina*" rispetto al braccio "*placebo*". Nel gruppo trattato con atorvastatina si è avuta infatti una riduzione significativa del rischio di eventi vascolari. Il dato di

Fig. 1. Metanalisi di 61 studi prospettici sul rischio di *stroke* aumentato progressivamente per decadi di età, a partire da 60 anni, con l'incrementarsi della pressione arteriosa sia sistolica sia diastolica, misurata come pressione arteriosa abituale (modificato da: Lancet 2002;3360:1903-13) ⁹.



questo studio, che soprattutto ha colpito, è stato che, a parità di riduzione della pressione arteriosa, l'aggiunta di atorvastatina a basso dosaggio (10 mg/die) determinava non soltanto una riduzione del rischio coronarico del 36% ma anche una significativa riduzione del rischio cerebrovascolare, cioè dello *stroke*, del 27%. Era la prima volta che uno studio dimostrava come le statine siano in grado di concorrere efficacemente con un regime anti-ipertensivo nel determinare una ulteriore riduzione del rischio di *stroke*, che era aggiuntiva alla riduzione già ottenuta con la terapia anti-ipertensiva. Per la prima volta, inoltre, questo studio dimostrava che una terapia ipocolesterolemizzante è in grado di agire efficacemente anche sul comparto cerebrovascolare riducendone il rischio di *stroke*. Pertanto, l'antico quesito se l'ipercolesterolemia avesse o meno una correlazione con lo *stroke* è stato superato con questo studio, condotto in una popolazione di soggetti con livelli di colesterolemia non elevati (250 mg/dL) quali per altro sono la maggioranza dei pazienti anziani.

Conclusioni

I dati della recente letteratura hanno modificato l'approccio medico al rischio cardiovascolare dell'anziano, aprendo nuove interessanti frontiere terapeutiche. I dati salienti sono:

- 1) il profilo del rischio vascolare si modifica con l'invecchiamento, passando dopo i 75 anni, da prevalentemente cardiovascolare a prevalentemente cerebrovascolare;
- 2) in anziani con elevato rischio vascolare la somministrazione di statine riduce significativamente non soltanto il rischio coronarico ma anche quello cerebrovascolare;
- 3) nel soggetto iperteso, affiancare al regime anti-ipertensivo anche una terapia ipocolesterolemizzante con statine, anche a basso dosaggio, consente di ridurre ulteriormente il profilo del rischio cerebrovascolare, in maniera addizionale alla riduzione del rischio già ottenuta con la terapia ipotensiva;
- 4) non vi sono giustificazioni, pertanto, di trascurare

rare i fattori di rischio cerebrovascolari dell'anziano e di non intervenire efficacemente anche con statine quando necessario, se il "carnet" terapeutico dell'anziano non è già troppo affollato di farmaci. Del resto l'obiettivo primario dell'uso delle statine nell'anziano non è certo quel-

lo di "medicalizzare" eccessivamente il paziente fino ai limiti dell'accanimento terapeutico, bensì soltanto quello di prevenire, laddove possibile, patologie cardio-cerebrovascolari gravemente disabilitanti, al fine di aumentare il numero di anni in buono stato di salute.

L'ipercolesterolemia nell'anziano spesso è disattesa dal medico per i suoi incerti supposti rapporti con gli eventi cardio-cerebrovascolari. I recenti trials sulle statine e i dati epidemiologici sulla prevalenza-incidenza degli eventi cardio-cerebrovascolari, hanno invece mostrato un notevole impatto della terapia con statine nei soggetti anziani e modificato pertanto l'approccio medico al rischio cardiovascolare dell'anziano. Gli elementi fondamentali di tale svolta sono stati: 1) il profilo del rischio vascolare si modifica con l'invecchiamento, passando dopo i 75 anni da prevalentemente cardio-coronarico a prevalentemente cerebro-vascolare; 2) in anziani con elevato rischio vascolare la somministrazione di statine riduce significativamente non soltanto il rischio coronarico ma anche quello cerebrovascolare; 3) nel soggetto iperteso anziano, affiancare al regime anti-ipertensivo anche una terapia ipocolesterolemizzante con statine, anche a basso dosaggio, consente di ridurre ulterior-

mente il livello del rischio cardio-cerebrovascolare del 27-34%, in maniera addizionale alla riduzione del rischio già ottenuta con la terapia anti-ipertensiva. Sulla base di queste evidenze, non vi è motivo di non considerare i fattori di rischio cardio-cerebrovascolari nell'anziano e di non intervenire efficacemente anche con statine, quando il "carnet" terapeutico dell'anziano non sia già troppo affollato di farmaci. L'obiettivo primario dell'uso delle statine nell'anziano non è certo quello di "medicalizzare" eccessivamente l'anziano fino ai limiti dell'accanimento terapeutico, bensì soltanto quello di prevenire, laddove possibile, patologie cardio-cerebrovascolari gravemente disabilitanti, al fine di aumentare negli anziani il numero di anni in buono stato di salute.

Parole chiave: Ipercolesterolemia • Rischio cardiovascolare • Rischio cerebrovascolare • Anziani • Statine

BIBLIOGRAFIA

- Manolio TA, Pearson TA, Wenger NK, Barrett-Connor E, Payne GH, Harlan WR. *Cholesterol and heart disease in older persons and women. Review of an NHLBI workshop.* Ann Epidemiol 1992;2:161-76.
- Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, et al., for the Oxford Vascular Study. *Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study).* Lancet 2005;366:1773-83.
- Prospective studies collaboration. *Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies.* Lancet 2002;360:1903-13.
- Elliot J. *Management of hypertension in the very elderly patients.* Hypertension 2004;44:800-4.
- Schatz IJ, Masaki K, Yano K, Chen R, Rodriguez BL, Curb JD. *Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study.* Lancet 2001;358:351-5.
- Foody JAM, Wang Y, Kiefe CI, Ellerbeck EF, Gold J, Radford MJ, et al. *Long-term prognostic importance of total cholesterol in elderly survivors of an acute myocardial infarction: the cooperative cardiovascular pilot project.* J Am Geriatr Soc 2003;51:930-6.
- Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, Harris T, Ferrucci L, Glynn RJ, et al. *Clarifying the direct relation between total cholesterol levels and death from coronary heart disease in older persons.* Ann Intern Med 1997;126:753-60.
- Heart Protection Study Collaborative Group. *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high risk individuals: a randomised placebo-controlled trial.* Lancet 2002;360:7-22.
- Prospective Studies Collaboration. *Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies.* Lancet 2002;360:1903-13.
- Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KE, et al. *Blood pressure, stroke, and coronary heart disease.* Lancet 1990;335:827-38.
- Collins R, Peto R. *Anti hypertensive drug therapy: effects on stroke and CHD.* In: Swales JD, ed. *Textbook of hypertension.* Blackwell Sci 1994, p. 1156.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. *Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial.* J Hypertens 2001;19:1139-47.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. *Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentration, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial.* Lancet 2003;361:1149-58.