

Dislipidemia e prevenzione secondaria del rischio cardiovascolare: dalle linee guida alla pratica clinica

Alessio Mattesini¹, Giulia Masiero², Lucia Barbieri³, Giampiero Vizzari⁴, Fabio Tarantino⁵,
Alessio La Manna⁶, Ciro Mauro⁷, Ugo Limbruno⁸, Stefano Rigattieri⁹, Battistina Castiglioni¹⁰,
Alfredo Marchese¹¹, Giuseppe Musumeci¹², Giuseppe Tarantini²

¹AOU Careggi, Firenze

²Università degli Studi, Padova

³ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

⁴Ospedale "Giovanni Paolo II", ASP 7 Ragusa, Università degli Studi di Messina

⁵Ospedale Bufalini, AUSL Romagna, Cesena

⁶Centro Alte Specialità e Trapianti, Ospedale Gaspare Rodolico, Catania

⁷Ospedale Antonio Cardarelli, Napoli

⁸Ospedale Misericordia, Grosseto

⁹Ospedale Sandro Pertini, Roma

¹⁰Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese

¹¹Anthea Hospital GVM Care & Research, Bari

¹²Ospedale Santa Croce e Carle, Cuneo

Despite improvements in the treatment and prevention of risk factors (i.e. dyslipidemia), cardiovascular disease (CVD) remains one of the leading causes of morbidity and mortality in countries with a high degree of socio-economic development. As a matter of fact, in the last decades, several trials and meta-analysis highlighted the impact of treatments targeted to lowering cholesterol levels (particularly LDL-cholesterol) on outcomes of patients affected by CVD, both in terms of primary and secondary prevention. The main international CVD guidelines recommend lifestyle modifications and optimal lipid-lowering therapy in individuals with established CVD. The aim of the present document is to describe the dimension of the problem and the available therapies, offering a practical pharmacological flow-chart useful for accurate monitoring and intensive treatment of dyslipidemias in this patient population.

Key words. Dyslipidemia; LDL-cholesterol; Lipid-lowering therapy; Secondary prevention.

G Ital Cardiol 2019;20(9 Suppl 1):44S-49S

LA DIMENSIONE DEL PROBLEMA E LE BASI PER AFFRONTARLO

Nonostante le innovazioni tecnologiche e le sempre più numerose risorse terapeutiche, la malattia cardiovascolare aterosclerotica rappresenta a tutt'oggi la prima causa di morte e disabilità nei paesi ad alto grado di sviluppo socio-economico¹. In Europa, ogni anno, 4 milioni di persone muoiono a causa di patologie cardiovascolari con un maggiore interessamento (55% dei casi) del sesso femminile, anche se la percentuale di uomini risulta molto maggiore per quanto riguarda l'incidenza in giovane età². L'aterosclerosi è una malattia infiammatoria cronica a lenta evoluzione la cui eziopatogenesi è multifattoriale e, tra i principali fattori di rischio, la dislipidemia, ed in particolare i livelli di colesterolo trasportato dalle lipoproteine a bassa densità (C-LDL), la fanno da protagonisti

sti^{3,4}. Il ruolo del colesterolo nel rischio cardiovascolare, infatti, dipende non solo dai suoi livelli plasmatici totali, ma anche dalla sua distribuzione nelle lipoproteine. Il C-LDL è potenzialmente patogeno, mentre quello trasportato dalle lipoproteine ad alta densità (C-HDL) è indice di un ruolo protettivo delle lipoproteine stesse nei confronti dell'aterosclerosi⁵. La dimensione del problema vede un 23% di donne e un 21% di uomini ipercolesterolemici in Italia, mentre le percentuali arrivano fino al 37% per quanto riguarda il riscontro di valori di colesterolemia borderline.

Dal 1980 al 2000 è stata riportata una significativa riduzione dei decessi per cardiopatia ischemica (42930 morti in meno) sia grazie alle evoluzioni in termini di trattamento, come l'introduzione nella pratica clinica dell'angioplastica coronarica e di nuove strategie farmacologiche, che grazie ad un miglioramento in termini di prevenzione, con una percentuale riportata di riduzione della colesterolemia totale del 23% circa in 20 anni⁶. Numerosi trial clinici e metanalisi negli ultimi decenni hanno infatti dimostrato come una terapia ipolipemizzante mirata alla riduzione dei livelli di C-LDL migliori l'outcome clinico del paziente sia in termini di mortalità che morbilità per cause cardiovascolari^{7,8}. Il beneficio netto riportato è dimostrato sia per quanto riguarda i pazienti trattati in prevenzione primaria che secondaria. Le linee guida delle

© 2019 Il Pensiero Scientifico Editore

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Realizzato con il supporto non condizionato di MSD Italia Srl.

Per la corrispondenza:

Prof. Giuseppe Tarantini Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Policlinico Universitario di Padova, Centro Gallucci, Via Giustiniani 2, 35128 Padova
e-mail giuseppe.tarantini.1@unipd.it

principali Società Scientifiche di Cardiologia e dell'Aterosclerosi americane ed europee raccomandano l'impiego di terapia ipolipemizzante ottimale, in prima istanza con statine, in tutti i pazienti che hanno in anamnesi un evento cardiovascolare documentato^{9,10}. I pazienti con patologia coronarica conclamata, stabile o instabile, andati incontro o meno a rivascolarizzazione coronarica si qualificano comunque automaticamente come pazienti ad altissimo rischio, nonostante nella quasi totalità dei casi, una terapia ipolipemizzante ottimale sia stata impostata fin dall'evento acuto. Nonostante infatti numerosi studi abbiano dimostrato una riduzione variabile dal 20% al 45% del rischio cardiovascolare con l'introduzione della terapia con statine, il rischio residuo risulta comunque ancora non accettabile (Figura 1)¹¹⁻¹⁶. Da qui la necessità di un monitoraggio continuo e accurato e di un trattamento intensivo della dislipidemia in questa categoria di pazienti.

STRATEGIE DI PREVENZIONE: LA GESTIONE DEL PAZIENTE CON CARDIOPATIA ISCHEMICA

Il trattamento ipolipemizzante in prevenzione secondaria dovrebbe garantire il raggiungimento di un valore di C-LDL il più basso possibile ("the lower the better"). In questa classe di pazienti, infatti, il target di C-LDL dovrebbe essere <70 mg/dl (<1.8 mmol/l) (Figura 2). Anche per valori inferiori a tale

soglia, sono sempre indicate le modifiche dello stile di vita per migliorare il profilo lipidico, con la possibilità di ricorrere al trattamento farmacologico (linee guida ESC, classe IIa/A), poiché anche la riduzione al di sotto degli obiettivi target ha dimostrato di diminuire gli eventi cardiovascolari⁹. Per valori >100 mg/dl (>2.6 mmol/l), entrambe le strategie terapeutiche (modifiche dello stile di vita e terapia farmacologica) sono fortemente indicate (linee guida ESC, classe I/A). Target secondari da prendere in considerazione sono il colesterolo non-HDL (<2.6 mmol/l o 100 mg/dl) o l'apolipoproteina B <80 mg/dl (classe IIa/B) (Tabella 1).

Il primo passo da far perseguire al nostro paziente riguarda seguire un corretto stile di vita. Il controllo dietetico-nutrizionale ha dimostrato di influenzare direttamente o indirettamente (modulazione dei comuni fattori di rischio quali glicemia, lipidemia, pressione arteriosa) l'aterogenesi vascolare, con un effetto non ben definito sulla prevenzione cardiovascolare, per la difficoltà di valutare l'impatto specifico dei singoli elementi della dieta^{17,18}. Le modifiche comportamentali con maggiore effetto sui lipidi plasmatici (colesterolo totale e C-LDL) sono costituite dalla riduzione di grassi saturi e del colesterolo nella dieta, dall'incremento di fibre, di prodotti ricchi in fitosteroli, a base di riso rosso, oltre che dalla riduzione del peso corporeo/incremento dell'attività fisica. La dieta mediterranea, caratterizzata da elevato

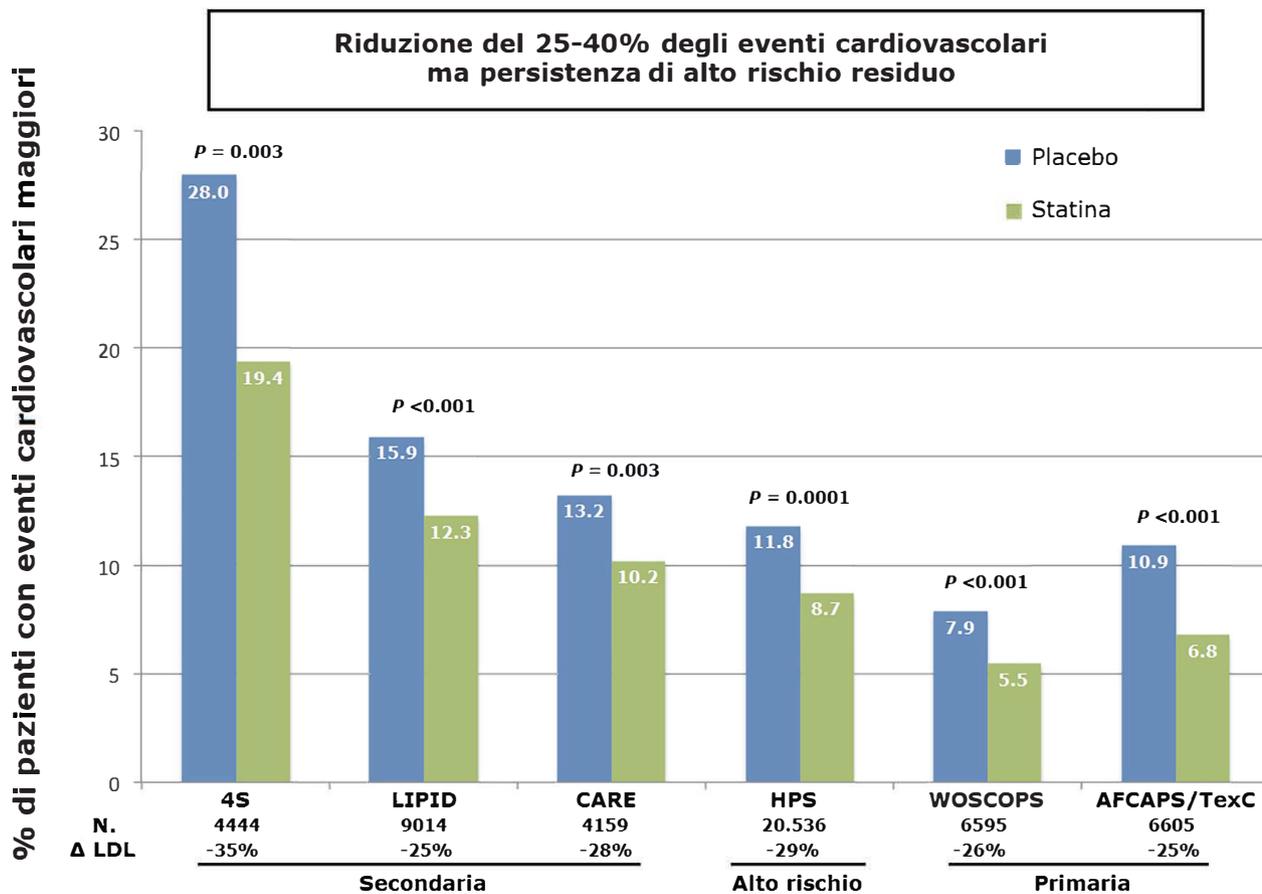


Figura 1. Analisi degli studi (4S¹¹, LIPID¹², CARE¹³, HPS¹⁴, WOSCOPS¹⁵, AFCAPS/TexCAPS¹⁶) che hanno dimostrato la correlazione tra la riduzione del rischio cardiovascolare e l'introduzione della terapia con statine, con persistenza di alto rischio residuo.

Categoria di rischio	Punteggio SCORE	Punteggio CUORE	Caratteristiche dei soggetti	Target C-LDL
Molto alta	≥10%	>30%	Soggetti con: - Malattia CV documentata - Precedente IM - Sindrome coronarica acuta - Rivascolarizzazione coronarica - Stroke ischemico - Arteriopatia periferica - Diabete con danno d'organo - IR moderata (GFR <60 ml/min/m ²)	<70 mg/dl
Alta	≥5% e <10%	≥20% e <30%	Soggetti con: - SCORE ≥5% e <10% - CUORE ≥20% e <30% - Singoli fattori di rischio marcatamente elevati	<100 mg/dl
Moderata	≥1% e <5%	>5% e <20%	Soggetti con: - SCORE ≥1% e <5% - CUORE ≥5% e <20% Il rischio è ulteriormente influenzato da: - Familiarità per patologia coronarica - Obesità addominale, - Attività fisica, - C-HDL, TG, CRP ad alta sensibilità, - Lp(a), omocisteina, fibrinogeno, Apo B - Classe sociale	<115 mg/dl
Bassa	<1%	<5%		<115 mg/dl

Figura 2. Categorie di rischio e rispettivi livelli di colesterolo LDL consigliati. C-HDL, colesterolo HDL; CRP, proteina C-reattiva; CV, cardiovascolare; FG, filtrato glomerulare; C-LDL, colesterolo LDL; Lp(a), lipoproteina (a); TG, trigliceridi. Adattata da Catapano et al.⁹.

Tabella 1. Strategie di intervento in funzione del rischio cardiovascolare e dei livelli di colesterolo LDL (C-LDL).

% rischio CV totale	Livelli di C-LDL				
	<70 mg/dl (<1.8 mmol/l)	70-100 mg/dl (1.8-2.6 mmol/l)	100-155 mg/dl (2.6-<4 mmol/l)	155-190 mg/dl (4-<4.9 mmol/l)	≥190 mg/dl (≥4.9 mmol/l)
<1	Nessun intervento	Nessun intervento	Nessun intervento	Nessun intervento	Stile di vita, considera farmaci se non controllato
Classe ^a /livello	I/C	I/C	I/C	I/C	Ila/A
≥1 e <5	Nessun intervento	Nessun intervento	Stile di vita, considera farmaci se non controllato	Stile di vita, considera farmaci se non controllato	Stile di vita, considera farmaci se non controllato
Classe/livello ^b	I/C	I/C	Ila/A	Ila/A	I/A
≥5 e <10 o alto rischio	Nessun intervento	Stile di vita, considera farmaci se non controllato	Stile di vita, terapia ipolipemizzante	Stile di vita, terapia ipolipemizzante	Stile di vita, terapia ipolipemizzante
Classe ^a /livello ^b	Ila/A	Ila/A	Ila/A	I/A	I/A
≥10 o rischio molto alto	Stile di vita, considera farmaci	Stile di vita, terapia ipolipemizzante			
Classe ^a /livello ^b	Ila/A	Ila/A	I/A	I/A	I/A

^aClasse di raccomandazione

^bLivello di evidenza.

Adattata da Catapano et al.⁹.

consumo di frutta, vegetali, cereali integrali, legumi, noci, pesce, olio extravergine d'oliva e prodotti a basso contenuto calorico, ha dimostrato un'influenza significativa in termini di riduzione dei fattori di rischio e prevenzione cardiovascolare^{19,20}. Gli acidi grassi mono- e polinsaturi hanno dimo-

strato di poter ridurre i valori ematici di C-LDL, se sostituiti nella dieta a quelli saturi, seppur con evidenze contrastanti. L'assunzione giornaliera di colesterolo dovrebbe comunque essere ridotta al di sotto dei 300 mg/die, specie in pazienti con alterato profilo lipidico.

STRATEGIE DI TRATTAMENTO A DISPOSIZIONE

La terapia con statine rappresenta tuttora il "gold standard" per il trattamento della dislipidemia nel paziente con cardiopatia ischemica. Il paziente, al momento della dimissione, avrà quindi già impostato una strategia di trattamento che dovrà poi essere gestita in maniera ottimale sul territorio con periodici controlli del profilo lipidico e follow-up clinico relativo alla tolleranza al farmaco, al fine di impostare un percorso di gestione "sartoriale" adatto al singolo paziente²¹. Nel caso in cui il profilo lipidico non risulti ottimale o la terapia in atto sia scarsamente tollerata, l'utilizzo di medicinali in associazione o dell'avvio dei nuovi farmaci inibitori della proproteina della convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) risultano d'obbligo per una corretta gestione del nostro paziente.

Statine

Le statine, tra i farmaci più studiati nell'ambito della prevenzione cardiovascolare, riducono la sintesi epatica di colesterolo inibendo l'attività dell'HMG-CoA reduttasi, con conseguente iperespressione dei recettori LDL degli epatociti ed aumentata ricaptazione del colesterolo plasmatico. Altri effetti antinfiammatori e antiossidanti delle statine, definiti "pleiotropici", sono emersi da alcuni studi con potenziali azioni sulla prevenzione cardiovascolare^{22,23}.

Numerosi trial clinici nell'ambito del trattamento ipolipemizzante hanno evidenziato i benefici della terapia statinica ad alte dosi in pazienti con sindrome coronarica acuta. In diversi studi questi farmaci hanno dimostrato di prevenire l'aterosclerosi, di rallentarla o di favorirne la regressione, con conseguente riduzione della morbilità e mortalità correlate.

Il grado di riduzione del C-LDL da parte delle statine è dose-dipendente, varia tra le diverse molecole (maggiore per atorvastatina, simvastatina e rosuvastatina) oltre che da paziente a paziente, sia per variabilità genetica interindividuale che per scarsa compliance al trattamento (come emerso da trial clinici e metanalisi)^{24,25}.

Nella metanalisi della Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, che ha riunito più di 170 000 pazienti da 26 trial, è stata riportata una riduzione di mortalità da tutte le cause del 10% e di mortalità cardiovascolare del 20%, per ogni mmol/l (40 mg/dl) di riduzione di C-LDL, prevalentemente nelle classi di pazienti a più alto rischio cardiovascolare²⁶. Il beneficio clinico ottenuto dipende strettamente dall'entità di questa riduzione.

In un approccio terapeutico mirato al paziente, bisognerebbe sempre valutare il profilo di rischio cardiovascolare iniziale ed identificare l'obiettivo terapeutico, ossia il valore soglia di C-LDL da raggiungere e la percentuale di riduzione richiesta, così da poter selezionare farmaco e dosaggio più indicati.

Secondo le più recenti linee guida delle Società Europee di Cardiologia ed Aterosclerosi sulla gestione delle dislipidemie, le statine dovrebbero essere prescritte alla dose massima tollerata dal paziente, al fine di raggiungere il target di C-LDL specifico⁹. I pazienti con pregressa cardiopatia ischemica devono essere considerati a rischio molto alto, e quindi con un target ottimale di C-LDL <70 mg/dl, o di riduzione di C-LDL \geq 50%. In questa classe di pazienti il trattamento farmacologico è sempre fortemente raccomandato (classe I/B) quando la concentrazione di C-LDL supera i 100 mg/dl, mentre può essere preso in considerazione anche per valori <70 mg/dl.

Questi valori target (LDL <70 mg/dl o colesterolo non-HDL <100 mg/dl) rappresentano un obiettivo fondamentale da

raggiungere e mantenere nel follow-up a lungo termine dei pazienti post-sindrome coronarica acuta.

Se la dose massima tollerata di statina non è in grado di raggiungere l'obiettivo target si può ricorrere ad associazioni farmacologiche.

Gli effetti collaterali più diffusi di questa classe di farmaci sono i disturbi muscolari, che vanno dal dolore (mialgia) senza modifiche della creatinichinasi con una frequenza del 5-15%, fino a forme meno comuni ma ben più gravi di rhabdomiolisi (aumento da 10 a 40 volte della creatinichinasi), necrosi muscolare e mioglobinuria con casi estremi di insufficienza renale terminale ed exitus. La diagnosi di mialgia è solitamente clinica, i sintomi sono generici ma si risolvono alla sospensione della statina. Nei pazienti a più alto rischio cardiovascolare la diagnosi dovrebbe essere supportata da positività degli esami strumentali e di laboratorio, prima di sospendere la terapia; una valida alternativa in questi pazienti consiste nel ricorrere a dosaggi inferiori ma tollerati di statine, opportunamente embricati con un inibitore dell'assorbimento del colesterolo o, se possibile, con un inibitore di PCSK9 (v. avanti).

Altri effetti avversi descritti possono essere un lieve rialzo dell'alanina aminotransferasi, indice di danno epatico, seppur non clinicamente rilevante, e un rischio (relativo 9%, assoluto 0.2%) di sviluppare diabete mellito di tipo 2. Tuttavia, il beneficio delle statine in termini di prevenzione cardiovascolare supera nettamente l'importanza di questi effetti indesiderati secondari.

In caso d'intolleranza alle statine è possibile considerare l'impiego di farmaci alternativi (acido nicotinico, sequestranti biliari, ecc.) seppur con minore probabilità di raggiungere i valori target.

Ezetimibe

L'ezetimibe inibisce l'assorbimento intestinale del colesterolo proveniente dalla dieta e di quello biliare, aumentando di conseguenza l'espressione dei recettori LDL epatici con richiamo del colesterolo plasmatico.

Il trial IMPROVE-IT ha arruolato una popolazione di 18 144 pazienti con pregressa sindrome coronarica acuta. Nel gruppo trattato con l'associazione di statina ed ezetimibe è stata evidenziata una riduzione significativa di eventi cardiovascolari e di ictus al follow-up a 7 anni²⁷.

Il trattamento con ezetimibe deve essere preso in considerazione sia in caso di intolleranza alle statine, sia quando la loro somministrazione alla dose massima raccomandata o tollerata non consenta il raggiungimento dei valori di C-LDL target. Questa associazione (separatamente o in forma preconstituita) è stata recepita dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nella Nota 13, per i pazienti in prevenzione secondaria non a target con monoterapia, dimostrando di potenziare in maniera significativa la riduzione dei valori ematici di colesterolo²⁸.

Resine sequestranti gli acidi biliari

Colestiramina, colestipolo e la più recente colesevelam sono resine capaci di legare gli acidi biliari e sequestrarli dalla circolazione enteroepatica. L'aumentata produzione di bile nel fegato per sostituire quella dispersa (utilizzando le riserve di colesterolo epatico per la sintesi degli acidi biliari), porta a un aumento di espressione dei recettori LDL con conseguente riduzione del C-LDL circolante, fino al 18-25% in alcuni studi.

I principali effetti indesiderati di questa classe di farmaci sono gastrointestinali, soprattutto nausea, dispepsia, flatulenza o costipazione. Alcuni accorgimenti per migliorare la com-

Tabella 2. Utilizzo degli inibitori della proproteina della convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) in prevenzione secondaria.

Popolazione
<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti di età ≥ 12 e ≤ 80 anni con ipercolesterolemia familiare omozigote (evolocumab). • Pazienti di età ≥ 18 e ≤ 80 anni con: <ul style="list-style-type: none"> – Ipercolesterolemia familiare eterozigote – Ipercolesterolemia non familiare – Dislipidemia mista
con dimostrati livelli di C-LDL ≥ 100 mg/dl (in almeno 3 determinazioni eseguite in momenti diversi)
<ul style="list-style-type: none"> – che hanno assunto per almeno 6 mesi, in maniera continuativa, un trattamento ipolipemizzante con statina ad alta potenza (atorvastatina 40-80 mg/die o rosuvastatina 20-40 mg/die) associata ad ezetimibe senza raggiungere il target di C-LDL <p><i>Oppure</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – presentano una intolleranza alle statine, definita secondo quanto richiesto dal registro AIFA.
Nella prevenzione cardiovascolare secondaria, gli inibitori di PCSK9 andrebbero considerati come trattamento di terzo livello, dopo aver accertato il mancato raggiungimento dei valori di LDL previsti di 100 mg/dl in diverse misurazioni. In questa categoria di pazienti, l'AIFA ha stabilito come criteri di rimborsabilità sia per evolocumab che alirocumab:
<ul style="list-style-type: none"> – età ≤ 80 anni – con ipercolesterolemia familiare eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista con livelli di C-LDL ≥ 100 mg/dl nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure con dimostrata intolleranza alle statine.

AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco.

pliance dei pazienti consistono nell'assunzione di abbondanti quantità di acqua con il farmaco e nell'incremento graduale della dose in fase iniziale.

Inibitori di PCSK9

La proproteina PCSK9 è coinvolta nel catabolismo dei recettori LDL, destinati alla ricaptazione del C-LDL dal sangue all'epatocita. Questa nuova classe di farmaci, costituita da anticorpi monoclonali, tramite la riduzione dei livelli plasmatici di PCSK9, causa un aumento dell'espressione dei suddetti recettori con conseguente ricaptazione e riduzione del C-LDL plasmatico²⁹.

Gli inibitori di PCSK9 (attualmente disponibili alirocumab ed evolocumab) hanno dimostrato di ridurre fino al 60% del C-LDL plasmatico, indipendentemente dalla coesistenza di altra terapia ipolipemizzante, con una riduzione proporzionale degli eventi cardiovascolari confermata sia dai trial di fase 3 (FOURIER ed ODYSSEY LONG TERM) che da successive metanalisi³⁰⁻³³.

La modalità di assunzione mediante iniezione sottocutanea ogni 2 settimane rende l'interazione con altri farmaci pressoché assente, mentre gli unici effetti indesiderati riguardano la dolenzia in sede di puntura o sintomi simil-influenzali (Tabella 2).

PREVENZIONE SECONDARIA

Nella Figura 3 è riportata una flow-chart farmacologica finalizzata ad un monitoraggio accurato e al trattamento intensivo della dislipidemia.

RIASSUNTO

La dislipidemia risulta uno dei principali fattori di rischio della malattia cardiovascolare aterosclerotica che rappresenta a tutt'oggi la prima causa di morte e disabilità nei paesi ad alto grado di sviluppo socio-economico. Numerosi trial clinici e metanalisi hanno infatti dimostrato negli ultimi decenni come una terapia ipolipemizzante mirata alla riduzione dei livelli di colesterolo (principalmente LDL) migliori l'outcome clinico dei pazienti affetti da aterosclerosi sia in termini di mortalità che di morbilità per cause cardiovascolari e sia in prevenzione primaria che secondaria. Le linee guida delle principali Società

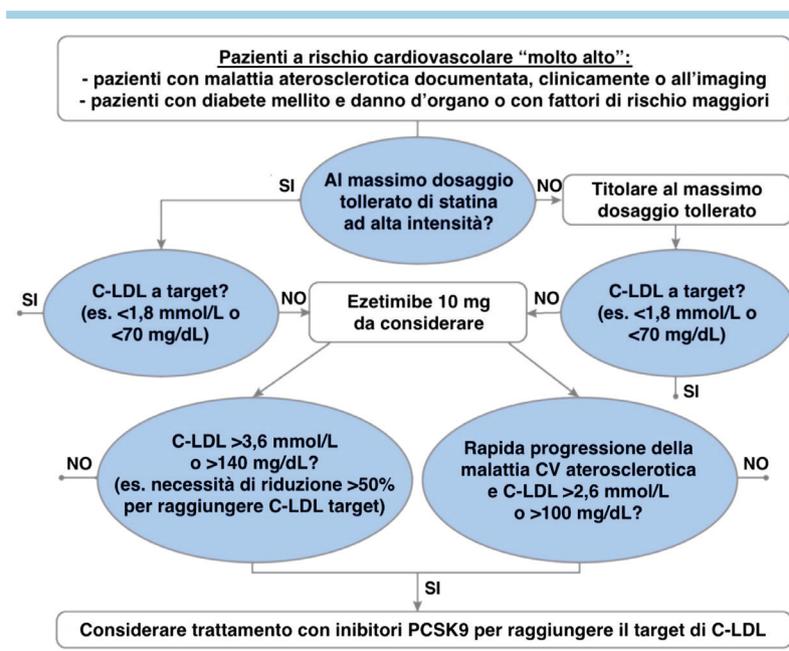


Figura 3. Flow-chart farmacologica per il trattamento della dislipidemia. C-LDL, colesterolo LDL; PCSK9, proproteina della convertasi subtilisina/kexina tipo 9.

Scientifiche americane ed europee raccomandano l'impiego di un corretto stile di vita e di una terapia ipolipemizzante ottimale in tutti i pazienti che hanno in anamnesi un evento cardiovascolare documentato. Il presente documento mira a descrivere la dimensione del problema e le possibilità terapeutiche a dispo-

sizione, presentando una flow-chart farmacologica finalizzata ad un monitoraggio accurato e al trattamento intensivo della dislipidemia in questa categoria di pazienti.

Parole chiave. Dislipidemia; Colesterolo LDL; Prevenzione secondaria; Terapia ipolipemizzante.

BIBLIOGRAFIA

- Mendis S, Davis S, Norrving B. Organizational update: the World Health Organization global status report on noncommunicable diseases 2014; one more landmark step in the combat against stroke and vascular disease. *Stroke* 2015;46:e121-2.
- Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe – epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 2015;36:2696-705.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-74.
- Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2631-9.
- Natarajan P, Ray KK, Cannon CP. High-density lipoprotein and coronary heart disease: current and future therapies. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1283-99.
- Palmieri L, Bennett K, Giampaoli S, Capewell S. Explaining the decrease in coronary heart disease mortality in Italy between 1980 and 2000. *Am J Public Health* 2010;100:684-92.
- Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;319:1566-79.
- Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA* 2010;304:1350-7.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:e285-350.
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
- Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
- 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;335:1001-9.
- 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.
- 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;333:1301-7.
- 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;279:1615-22.
- Dalen JE, Devries S. Diets to prevent coronary heart disease 1957-2013: what have we learned? *Am J Med* 2014;127:364-9.
- Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009;169:659-69.
- Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2960-84.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al.; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-90.
- Lettieri C, Colombo P, Rosiello R, et al. Il follow-up del paziente sottoposto a rivascolarizzazione coronarica percutanea: impatto potenziale dell'applicazione di un percorso clinico-gestionale strutturato sull'integrazione ospedale-territorio e modulato sul rischio clinico del paziente. *G Ital Cardiol* 2015;16:565-73.
- Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004;109(23 Suppl 1):III39-43.
- Zhou Q, Liao JK. Pleiotropic effects of statins. *Basic research and clinical perspectives.* *Circ J* 2010;74:818-26.
- Chasman DI, Giulianini F, MacFadyen J, Barratt BJ, Nyberg F, Ridker PM. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:257-64.
- Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:139-51.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
- Riccio C, Gulizia MM, Colivicchi F, et al. Documento di consenso ANMCO/GI-CR-IACPR/SICI-GISE: La gestione clinica del paziente con cardiopatia ischemica cronica. *G Ital Cardiol* 2016;17:529-69.
- Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014;54:273-93.
- Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al.; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489-99.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al.; Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1500-9.
- Navarese EP, Kolodziejczak M, Kereiakes DJ, Tantry US, O'Connor C, Gurbel PA. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibodies for acute coronary syndrome: a narrative review. *Ann Intern Med* 2016;164:600-7.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.