- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.71.142 Mon, 29 Apr 2024, 04:06:10

Rassegne

Trattamento e prospettive dell'aterosclerosi oggi

Agostino Faggiotto, Rodolfo Paoletti

Istituto di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi, Milano

Key words:
Epidemiological studies; B-mode ultrasound; Magnetic resonance imaging; Markers; Statins; Fibrates; Pleiotropic effects.

Nowadays, the success of atherosclerosis therapy and the efficacy of cardiovascular disease prevention can rely on a comprehensive strategy. New algorithms derived from large population studies have improved the risk evaluation for the single individual and, consequently, the therapeutic approach can be better adapted to the specific needs of the patient.

Improvements of noninvasive techniques, such as B-mode ultrasound and magnetic resonance imaging, allow for the reproducible and precise monitoring of lesion evolution that can be easily applied to large population samples.

Ongoing studies regarding the relationship between circulating markers of atherosclerosis and the occurrence of cardiovascular events will improve our assessment of impending risk.

Finally, the presence of pleiotropic effects of statins *in vivo* (and, perhaps, of fibrates as well) underscores the added value of this class of drugs in the treatment of lipid disorders and in the prevention of cardiovascular events.

Prospectively, the integration of all these approaches will have a desirable impact on the qualitative improvement of human longevity.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (1): 30-37)

Lettura presentata al 60° Congresso Nazionale della Società Italiana di Cardiologia (Roma, 11-15 dicembre 1999).

Per la corrispondenza:

Prof. Rodolfo Paoletti

Istituto di Scienze Farmacologiche
Università degli Studi
Via Balzaretti, 9
20133 Milano
E-mail:
Rodolfo.Paoletti@unimi.it

Introduzione

Il successo terapeutico dell'aterosclerosi e le prospettive future di migliori interventi di protezione cardiovascolare dipendono sempre più da una strategia multivalente di cui l'aspetto farmacologico costituisce una delle parti più importanti.

In questo secolo l'incidenza dell'aterosclerosi e delle sue manifestazioni cliniche sono cresciute vertiginosamente, tanto che la cardiopatia ischemica costituisce oggi la patologia più diffusa del pianeta[1]. Per questo motivo un approccio multiplo alla terapia dell'aterosclerosi sfrutta, integrandole, le più recenti informazioni scientifiche ed epidemiologiche, nuove strategie di prevenzione primaria e secondaria, perfezionamenti in campo diagnostico e, non ultimo, migliori scelte terapeutiche.

Epidemiologia dell'aterosclerosi

L'aterosclerosi si riconferma una malattia dell'uomo moderno e come tale comprende un raggruppamento variabile di fattori in parte ambientali ed in parte familiari che determinano più o meno precocemente la comparsa di un evento cardiovascolare.

Oggi, grazie ai progressi scientifici, tecnologici e per una maggiore consapevolezza del problema, molti fattori di rischio possono essere controllati e trattati in modo soddisfacente. Per un'analisi attenta dell'eziopatogenesi dell'aterosclerosi a livello cellulare e molecolare si rimanda ad una bibliografia più specifica[2]. Recentemente è stato pubblicato il documento dell'International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease[3] e le linee guida per la prevenzione coronarica elaborate congiuntamente dalle Società Europee di Cardiologia, dell'Aterosclerosi, dell'Ipertensione e da altre società scientifiche[4]. Pur con le dovute differenze, uno degli elementi importanti di entrambi i documenti riguarda il ricorso ad algoritmi derivati da studi epidemiologici (studio PROCAM, Germania e studio di Framingham, USA), che permettono la costruzione di tabelle e graduatorie corrispondenti al livello di rischio coronarico. Quest'ultimo viene calcolato tenendo conto soprattutto dell'età e del sesso del soggetto e combinando questi dati con il valore della pressione arteriosa sistolica, della colesterolemia totale e con la presenza o meno di diabete, abitudine al fumo, malattie cardiovascolari pregresse e familiarità. Il grado di rischio non dipende esclusivamente dalla severità di un singo-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.71.142 Mon, 29 Apr 2024, 04:06:10

lo fattore, ma anche dalla presenza contemporanea di molteplici fattori che, quando considerati singolarmente, non sono particolarmente elevati. In quest'ultimo caso, infatti, il rischio cardiovascolare globale può essere 2-3 volte maggiore di quello derivante dalla sola ipercolesterolemia (> 300 mg/dl), ipertensione arteriosa (> 180/100 mm Hg), o diabete.

Oggi, quindi, la valutazione del paziente a rischio è in grado di discriminare il peso relativo del singolo fattore di rischio elevato, ma anche il contributo negativo di raggruppamenti di fattori di rischio che considerati singolarmente avrebbero un ruolo modesto. Di riflesso, la possibilità di identificare con maggior precisione soggetti ad alto rischio di malattia cardiovascolare migliora la scelta delle misure da attuare mediante strategie di prevenzione primaria e secondaria.

Diagnostica

***Markers* solubili di aterosclerosi.** Tipicamente, nel monitoraggio dell'infarto acuto viene seguita l'evoluzione di una serie di enzimi di derivazione muscolare cardiaca, che consentono di valutare nel tempo l'evoluzione susseguente alla necrosi acuta di una porzione di cuore. Parimenti, nell'ambito dell'aterosclerosi silente, nuovi mezzi di indagine diagnostica consentono oggi di analizzare una serie di sostanze che con diversa precisione si associano o precedono la comparsa di coronaropatia ischemica, rivelandosi, quindi, dei buoni indicatori di aterosclerosi asintomatica attiva[5].

Essendo chiara la natura infiammatoria dell'aterosclerosi[2], diversi *markers* riflettono l'aspetto flogistico della malattia. A questo proposito la concentrazione plasmatica di proteina C reattiva è proporzionale all'incidenza di infarto miocardico nel primo anno[6-10]. Perciò la valutazione di questa proteina consente già di valutare la presenza di rischio cardiovascolare imminente.

Altre proteine connesse all'aterosclerosi attiva sono il fibrinogeno[8], l'inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1[11], l'inibitore endogeno dell'ossido nitrico-sintasi[12], l'aumentata espressione dell'antigene CD11b/CD18 sulla superficie dei leucociti circolanti[13], e delle proteine di adesione VCAM-1 ed ICAM-1[14-19], tutti elevati od alterati in presenza di cardiopatia ischemica silente o conclamata. Questi indicatori non hanno ancora assunto una specificità e sensibilità sufficiente da prevederne nel breve un utilizzo prognostico utile, pur tuttavia essi consentono di dimostrare la presenza di "ricadute" infiammatorie aterogene in gran parte silenti.

Nell'ambito degli eventi coronarici acuti, si sottolinea il ruolo particolarmente temibile giocato dalle placche instabili, sottili, generalmente giovani, sede di attiva infiltrazione lipidica ed infiammatoria e quindi più fragili. La possibilità di riconoscere con test diagnostici specifici la presenza di placche instabili rappresenta la sfida degli anni a venire[20,21].

Tecniche non invasive. *Risonanza magnetica*. Pur non godendo ancora di un corpo dati paragonabile a quello esistente sulle tecniche di ultrasonografia B-mode, diversi studi hanno dimostrato che con tecniche di risonanza magnetica è possibile ottenere informazioni dettagliate sulle caratteristiche della parete arteriosa, eventualmente riconoscendo sia il lume che il confine dell'avventizia e quindi potendo misurare anche il volume della placca aterosclerotica[22-25]. Miglioramenti tecnologici dovrebbero consentire di apprezzare con la risonanza magnetica il grado di maturazione delle lesioni aterosclerotiche, particolarmente nell'esame di siti vascolari che appaiono relativamente normali alla visualizzazione angiografica.

Ultrasonografia B-mode. Da quando fu stabilita la relazione tra immagine sonografica e campioni istologici equivalenti[26], la misurazione dello spessore intima-media mediante ultrasonografia B-mode è stata utilizzata in diversi studi clinici, quali l'Asymptomatic Carotid Artery Plaque Study (ACAPS)[27], l'Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study[28], il Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study (CLAS)[29], lo studio Pravastatin, Lipids and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC II)[30], il Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study (CAIUS)[31] ed il Plaque Hypertension Lipid-Lowering Italian Study (PHYLLIS)[32]. Pubblicazioni precedenti avevano già dimostrato la stretta associazione tra spessore intima-media carotideo e fattori di rischio cardiovascolare[33-35].

Oggi, lo studio delle arterie mediante tecnica ultrasonografica fornisce importanti informazioni sulle caratteristiche strutturali grossolane delle lesioni aterosclerotiche[36-38] e, sebbene ancora un po' controverso[39], sulla responsività vascolare a sostanze vasoattive[40-42].

A differenza delle tecniche angiografiche invasive, la tecnica sonografica B-mode possiede la praticità di poter essere impiegata in studi epidemiologici, anche di prevenzione primaria, e nella routine clinica consente di ottenere informazioni sequenziali, fornendo dati precisi sulle dimensioni e caratteristiche della parete arteriosa[43,44].

Farmacologia dell'aterosclerosi

Se da un lato fattori ambientali, quali dieta, attività fisica, stress, richiedono l'impiego di tecniche che stimolino nel paziente una responsabile motivazione, dall'altro, fattori di rischio cardiovascolare, quali l'ipertensione, il diabete e varie forme di dislipidemia, sono spesso ben controllabili farmacologicamente senza particolari problemi di maneggevolezza.

Nel controllo della dislipidemia le sostanze che oggi vengono maggiormente impiegate sono costituite dalla classe dei fibrati e da quella delle statine.

Fibrati. La classe dei fibrati ha un ruolo importante nel trattamento delle dislipoproteinemie e della cardiopatia ische-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.71.142 Mon, 29 Apr 2024, 04:06:10

mica e, sulla scorta di importanti osservazioni cliniche, è stato di recente pubblicato un consenso al loro utilizzo[45].

Nell'uso pratico i fibrati sono considerati degli ipotrigliceridemizzanti, anche se l'effetto ipocolesterolemizzante, pur diverso per ogni molecola, è significativo[46,47].

Recentemente, grazie alla scoperta dei recettori nucleari PPARs-α ("peroxisome proliferator-activated receptors-α"), la cui espressione viene stimolata dai fibrati e spiega la loro attività farmacologica principale[48], è possibile capire meglio il meccanismo d'azione di questa classe di sostanze e di intravederne un impiego più razionale, anche in terapie di associazione[49]. Per esempio, l'attivazione dei PPARs-α (e γ) *in vitro* induce l'apoptosi dei macrofagi e l'espressione delle molecole di adesione endoteliale VCAM-1[50,51]. È ipotizzabile che meccanismi accessori come questi partecipino all'effetto globale di cardioprotezione osservato in diversi studi clinici[52-54] e che, forse, in associazione con le statine, complementino le già numerose proprietà di quest'ultima classe di sostanze. Analogamente agli end point utilizzati negli studi clinici sugli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, anche il gemfibrozil è stato valutato in uno studio multicentrico su pazienti con basse concentrazioni di HDL e LDL normale (HIT Study)[55,56] per determinare gli effetti sulla morbilità e mortalità cardiovascolare dei risultati eulipemizzanti raggiunti, in particolare sull'innalzamento delle HDL. Lo studio ha evidenziato una riduzione del 24% di tutte le morti di tipo cardiovascolare, suggerendo che è possibile ridurre gli episodi ischemici elevando la concentrazione ematica delle HDL, lasciando invariata la concentrazione delle LDL. I fibrati si rivelano quindi dei preziosi alleati nel trattamento delle ipertrigliceridemie e delle dislipidemie combinate. Forse, studi di associazione con le statine nel paziente con dislipidemia di tipo IIb potrebbero svelare nuove informazioni sulla tolleranza, sicurezza ed efficacia additiva o sinergica di un approccio combinato.

Statine. Gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine) bloccano il passaggio limitante nella sintesi del colesterolo ed inoltre stimolano l'*uptake* e la degradazione delle LDL, ne inibiscono l'ossidazione e ritardano l'accumulo di colesterolo e la sua esterificazione nella cellula. Inoltre, le statine inibiscono anche l'espressione del recettore *scavenger* e la secrezione delle lipoproteine.

Studi clinici di prevenzione primaria e secondaria hanno dimostrato che tutte le statine riducono l'incidenza di sindromi coronariche non solo in pazienti ad alto rischio, ma anche in individui con colesterolemia relativamente normale[57,58]. A questo riguardo, i grandi studi clinici WOSCOPS[59], CARE[57] ed AFCAPS/TexCAPS[58] hanno dimostrato che in un periodo di 1 o 2 anni si ottengono riduzioni molto significative (ben oltre il 30%) dell'incidenza di eventi cardiovascolari. Su queste popolazioni furono usate le curve di predizione del rischio ricavate dallo studio osservazionale di Framingham per analizzare dopo 4.5 anni l'incidenza degli eventi cardiovascolari nei pazienti dello studio WOSCOPS e, a sorpresa, comparve una chiara discrepanza tra risultati osservati e risultati attesi[59]. Il fatto suggerì la presenza di effetti anche acuti delle statine non dipendenti dall'effetto ipocolesterolemizzante, che furono riconfermati dallo studio AFCAPS/TexCAPS[58]. A questo riguardo, in soli 3 mesi un approccio ipolipidemizzante aggressivo (dieta STEP II, lovastatina 40 mg, colestiramina 8 g) ha prodotto un miglioramento della perfusione miocardica che è svanito alla sospensione della terapia[60]. La mancanza di effetti benefici precoci negli studi in cui l'effetto ipocolesterolemizzante era più selettivo[61,62] ha indicato l'esistenza di effetti pleiotropici.

Attività pleiotropica delle statine *in vitro* ed *in vivo*. La tabella I[57-59,63-92] elenca una lista di effetti pleiotropici comuni alle statine, riferiti a cellule o sistemi bersaglio. Con il colesterolo, l'inibizione dell'enzima HMG-CoA reduttasi limita la sintesi anche di parecchie proteine, comprese nella stessa catena biosintetica. Infatti, la via del mevalonato comprende anche il dolicolo, che partecipa alla sintesi lipoproteica, l'ubiquinone, che è un trasportatore di elettroni, e gli isoprenoidi, che sono coinvolti nella modificazione lipidica di molte proteine, tra cui quelle necessarie alla proliferazione cellulare.

Alcune proprietà sono comuni a tutte le statine, mentre altre sembrano avere specificità di molecola. Per esempio, la proliferazione delle cellule muscolari lisce è inibita da simvastatina e fluvastatina, ma non da pravastatina, la cui natura idrofila ne limita, almeno *in vitro*, la libera diffusione attraverso la membrana cellulare[70]. Per una lettura più specifica sull'interazione delle statine con gli isoprenoidi e le proteine farnesilate si rimanda ad una recente approfondita rassegna[93].

L'analisi congiunta di 450 000 individui, con un follow-up medio di 16 anni e con 13 397 episodi di ischemia cerebrale[94], ha confermato l'assenza di relazione esistente tra colesterolemia ed ictus. A questo proposito, mentre con la colestiramina, niacina ed i fibrati non si sono notati effetti sull'incidenza di eventi cerebrovascolari, diversi studi sulle statine hanno dimostrato una significativa riduzione di questa patologia: 4S (-28%)[90], CARE (-31%)[57] e LIPID (-19%)[95].

In vitro, con l'eccezione della pravastatina idrofila, la proliferazione delle cellule muscolari lisce è inibita dalle statine[68,70]. Il significato clinico di queste osservazioni viene suggerito dall'analisi del siero di pazienti ipercolesterolemici trattati con dosi multiple di fluvastatina o pravastatina. Sieri ottenuti in tempi successivi alla somministrazione di fluvastatina hanno inibito la sintesi del colesterolo *in vitro* fino ad un massimo di circa il 50% 1 ora dopo la somministrazione orale della statina. La proliferazione delle cellule muscolari lisce è stata inibita per circa il 46% ma utilizzando il plasma raccolto dopo 6 ore dall'assunzione di statina. Il siero di pazienti trattati con pravastatina non ha inibito la crescita cellulare, sebbene l'effetto ipocolesterolemizzante fosse lo stesso nei

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.71.142 Mon, 29 Apr 2024, 04:06:10

Tabella I. Effetti pleiotropici delle statine sul sistema vascolare.

Obiettivo	Meccanismo influenzato	Effetto
Endotelio	eNOS	Stimolazione[63-66]
	EDHF	Inerte[64]
	t-PA	Stimolazione[67]
	u-PA	Stimolazione[67]
	PAI-1	Inibizione[67,68]
	Fattore tissutale	Inibizione[69]
	Endotelina	Inibizione[66]
Cellule muscolari lisce	Proliferazione	Inibizione[67,70,84]
	Migrazione	Inibizione[67,70]
	Espressione di *c-fos, c-jun*	Inibizione[68,71]
	PDGF	Inibizione[67,68,70]
	TGF-β_1	Inibizione[68]
	Apoptosi	Stimolazione[72-74]
	Proteine *ras* e *rho*	Inibizione[68,75]
	Attività dell'ACE	Ridotta[76,77]
Linfociti B	Attivazione	Inibizione[78,79]
Linfociti T	Proliferazione	Inibizione[79,80]
Linfociti NK	Citotossicità	Inibizione[79,80]
Macrofagi	MCP-1	Inibizione[81]
	Reazione ossidativa	Inibizione[98]
	Chemiotassi	Inibizione[82]
Matrice	MMP	Inibizione[83]
	Fibronectina	Inibizione[84]
Ossidazione	Ossidazione delle LDL	Inibizione[72,85-87]
Sangue	Deformabilità delle emazie	Normalizzazione[88]
	Fibrinogenemia	Ridotta[89]
	Viscosità	Ridotta[89]
	Colesterolemia	Ridotta[57-59,90]
Piastrine	Adesione	Inibizione[91]
	Aggregazione	Inibizione[91]
Pressione sanguigna	In parte VOC-dipendente	Ridotta[76,92]
Frequenza cardiaca		Ridotta[76,92]

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; EDHF = endothelium-derived hyperpolarizing factor; eNOS = ossido nitrico-sintasi endoteliale; LDL = lipoproteine a bassa densità; MCP-1 = monocyte chemoattractant protein-1; NK = natural killer; MMP = metalloproteinasi; PAI-1 = inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1; PDGF = platelet-derived growth factor; TGF-β_1 = transforming growth factor-β_1; t-PA = attivatore tissutale del plasminogeno; u-PA = attivatore urochinasico del plasminogeno; VOC = voltage operated channel.

due gruppi di pazienti[96]. Tuttavia, in altri studi la pravastatina conferma la sua capacità di dimostrare effetti precoci. Ad esempio, lo studio CAIUS ha dimostrato che 6 mesi di terapia con questa statina idrofila possono ritardare significativamente la progressione dello spessore intima-media[31]. Il contrasto tra dati sperimentali e clinici riguardanti la pravastatina suggerisce che non è sempre possibile estrapolare alla pratica clinica informazioni ottenute *in vitro*.

Gli inibitori dell'enzima HMG-CoA reduttasi sono in grado di ridurre nei macrofagi la sintesi della metalloproteinasi-9 che partecipa ai meccanismi di degradazione della matrice extracellulare. Si ritiene che l'inibizione di questa funzione possa contribuire alla stabilizzazione della placca[21].

Inoltre, nel ratto, l'attività dell'attivatore tissutale del plasminogeno si è triplicata con le statine, mentre si è ridotta l'attività dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1[67]. Ancora, si è osservato che la fluvastatina e la simvastatina, ma non la pravastatina, possono ridurre l'attività del fattore tissutale in macrofagi, anche quando prestimolati con lipopolisaccaride[69]. L'abilità dei macrofagi di ossidare le LDL è stata inibita in modo proporzionale alla concentrazione dalla simvastatina; l'effetto era reversibile con l'aggiunta esogena di mevalonato[85]. In pazienti ipercolesterolemici in terapia con fluvastatina la suscettibilità all'ossidazione delle LDL è stata inibita per più del 30%. In paragone, antiossidanti specifici, quali la vitamina E (200 UI) ed il probucolo (500 mg), hanno ridotto l'ossidabilità delle LDL di circa il 50%[72]. In pazienti con dislipidemia di tipo II trattati con pravastatina si è notata una riduzione della fibrinogenemia e della viscosità del plasma, che non è stata osservata con simvastatina[89]. A questo proposito, anche nello studio WOSCOPS pazienti in terapia con pravastatina hanno dimostrato una riduzione della viscosità ematica[59]. Con la pravastatina si è anche osservata una normalizzazione della deformabilità degli eritrociti in pazienti ipercolesterolemici e l'effetto era risultato proporzionale alla riduzione della concentrazione delle LDL plasmatiche[88]. L'inibizione dell'aggregazione piastrinica *ex-vivo* ed *in vitro* costituisce un altro effetto comune a lovastatina, pravastatina, simvastatina, atorvastatina e fluvastatina[91].

Ha destato notevole interesse l'effetto marcato della pravastatina sulla sopravvivenza e sulla riduzione delle reazioni di rigetto osservate in pazienti sottoposti a trapianto cardiaco e trattati con prednisone e ciclosporina. La popolazione sopravvissuta ad 1 anno era del 94% per i pazienti trattati anche con la statina e del 78% per i controlli in terapia usuale[97]. Inoltre, la stessa statina ha potuto inibire la chemiotassi dei macrofagi U937. L'inibizione poteva essere prevenuta mediante l'aggiunta di mevalonato[82]. Anche le attività citotossiche dei linfociti T e "natural killer" dopo trapianto di rene[78-80] sono state inibite da pravastatina. Ulteriori effetti benefici riscontrati riguardano la stimolazione od il ripristino di un corretto rilasciamento endoteliale. Infatti, l'espressione di ossido nitrico-sintasi è stimolata dall'atorvastatina e dalla simvastatina. In aggiunta, con quest'ultima statina si è ripristinata la diminuzione di ossido nitrico-sintasi ottenuta incubando segmenti di vene con LDL ossidate[63].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.71.142 Mon, 29 Apr 2024, 04:06:10

Nuove frontiere del pleiotropismo delle statine. Alle numerose attività biologiche antiaterosclerotiche delle statine vanno aggiunte anche una serie di proprietà extravascolari. Pubblicazioni recenti sulla capacità della lovastatina di inibire la formazione degli osteoclasti suggeriscono che l'inibizione della via biosintetica del mevalonato potrebbe avere effetti benefici anche nella progressione dell'osteoporosi. La presenza nel medium cellulare di geranil-geraniolo cancella l'effetto osservato: infatti, la prenilazione delle proteine G controlla una serie di meccanismi che partecipano all'attivazione degli osteoclasti, inclusa la riorganizzazione del citoscheletro, la fusione delle vescicole intracellulari e l'apoptosi[98]. Anche l'adipogenesi e l'osteonecrosi steroidodipendente sono processi che possono essere influenzati dall'inibizione della via del mevalonato[99].

Infine, osservazioni recenti hanno documentato l'influenza benefica delle statine sulla crescita tumorale. Nel ratto l'associazione di carmustina e simvastatina ha dimostrato che si può ridurre in modo significativo la percentuale di cellule in fase mitotica[100]. In aggiunta, concentrazioni micromolari di lovastatina sono in grado di inibire la crescita di cellule di carcinoma ovarico ed effetti additivi sono stati dimostrati associando la simvastatina con fenilacetato, fenilbutirrato e cisplatino[101]. Infine, è stato riportato che la lovastatina induce reazioni apoptotiche in cellule di neuroblastoma ed in cellule leucemiche[102,103]. I primi dati da studi clinici sul potenziale antineoplastico delle statine sono stati pubblicati di recente[104,105].

Esistono dunque numerose osservazioni che sottolineano e confermano per le statine (ed in parte anche per i fibrati) la presenza di effetti pleiotropici *in vitro* ed *in vivo*. Il peso relativo di ciascuno di essi non è stato ancora determinato con precisione e solo studi clinici *ad hoc* potranno dare una risposta soddisfacente sul contributo di tale ampiezza di attività al mantenimento od al ripristino dell'integrità vascolare.

Conclusioni

Dati scientifici ed epidemiologici recenti, modalità diagnostiche perfezionate ed una migliore conoscenza dell'armamentario terapeutico a disposizione confermano le nuove potenzialità di successo della terapia dell'aterosclerosi e sottolineano la necessità di attuare nei confronti di questa malattia un approccio multiplo. Una strategia di informazione per medici e pazienti potrà diffondere una migliore conoscenza e consapevolezza del problema, facendo leva anche sull'importanza di misurare diffusamente ed in modo più preciso il grado di rischio individuale. Parimenti, strategie di prevenzione mirate consentono di attuare procedure di diagnosi e trattamento precoce nei confronti di una malattia che, pur quando attiva, non produce alcun disagio per gran parte della sua evoluzione. Oggi, l'approccio diagnostico e terapeutico alla prevenzione e cura dell'aterosclerosi ha dimostrato di poter salvare vite umane, grazie a farmaci ipolipemizzanti con attività diretta sull'apparato vascolare. In prospettiva, si ritiene che l'integrazione delle metodologie impiegate per lo studio e cura dell'aterosclerosi contribuirà al miglioramento qualitativo della longevità dell'uomo.

Riassunto

Il successo terapeutico dell'aterosclerosi e l'efficacia della prevenzione della malattia cardiovascolare si affidano ad una strategia integrata. Nuovi algoritmi sviluppati da studi di larghi strati della popolazione hanno migliorato la valutazione del rischio per il singolo individuo e, di conseguenza, l'approccio terapeutico può essere meglio adattato alle esigenze specifiche del paziente.

Miglioramenti nelle tecniche di indagine non invasiva, come l'ultrasonografia B-mode e la risonanza magnetica, permettono oggi il monitoraggio preciso e riproducibile dell'evoluzione delle lesioni cardiovascolari, facilmente applicabili ad ampi segmenti di popolazione.

Studi in corso sulla relazione tra *markers* solubili dell'aterosclerosi e l'incidenza di eventi cardiovascolari miglioreranno la valutazione di rischio incombente.

Infine, la presenza *in vivo* di effetti pleiotropici delle statine (e forse anche dei fibrati) riconfermano il valore aggiunto di questa classe di sostanze nella terapia delle dislipidemie e nella prevenzione degli eventi cardiovascolari.

In prospettiva, quindi, si ritiene che l'integrazione di questi approcci possa avere un effetto desiderabile sul miglioramento qualitativo della longevità dell'uomo.

Parole chiave: Studi epidemiologici; Ultrasonografia B-mode; Risonanza magnetica; Markers; Statine; Fibrati; Effetti pleiotropici.

Bibliografia

1. The World Health Report 1997. Conquering suffering, enriching humanity. Geneva: World Health Organization, 1997: 39.
2. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115-26.
3. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998; 97: 1837-47.
4. Assmann G, Cullen P, Scheulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. Eur Heart J 1998; 19: A2-A11.
5. Price DT, Loscalzo J. Cellular adhesion molecules and atherogenesis. Am J Med 1999; 107: 85-97.
6. Koenig W, Sund M, Froehlich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. Results from the MONICA (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. Circulation 1999; 99: 237-42.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.71.142 Mon, 29 Apr 2024, 04:06:10

7. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L, for the FRISC Study Group. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. Circulation 1997; 96: 4204-10.
8. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease. Meta-analyses of prospective studies. JAMA 1998; 279: 1477-82.
9. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. Am J Cardiol 1990; 65: 168-72.
10. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. N Engl J Med 1994; 331: 417-24.
11. Juhan-Vague I, Pyke SDM, Alessi MC, Jespersen J, Haverkate F, Thompson SG. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. Circulation 1996; 94: 2057-63.
12. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. Circulation 1999; 99: 1141-6.
13. Kassirer M, Zeltser D, Prochorov V, et al. Increased expression of the CD11b/CD18 antigen on the surface of peripheral white blood cells in patients with ischemic heart disease: further evidence for smoldering inflammation in patients with atherosclerosis. Am Heart J 1999; 138: 555-9.
14. Morisaki N, Saito I, Tamura K, et al. New indices of ischemic heart disease and aging: studies on the serum levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and soluble vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in patients with hypercholesterolemia and ischemic heart disease. Atherosclerosis 1997; 131: 43-8.
15. Saku K, Zhang B, Ohta T, Shirai K, Tsuchiya Y, Arakawa K. Levels of soluble cell adhesion molecules in patients with angiographically defined coronary atherosclerosis. Jpn Circ J 1999; 63: 19-24.
16. Siminiak T. Smielecki J, Dye JF, et al. Increased release of the soluble form of the adhesion molecules L-selectin and ICAM-1 but not E-selectin during attacks of angina pectoris. Heart Vessels 1998; 13: 189-94.
17. Rohde LE, Hennekens CH, Ridker PM. Cross-sectional study of soluble intercellular adhesion molecule-1 and cardiovascular risk factors in apparently healthy men. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 1595-9.
18. Rohde LE, Lee RT, Rivero J, et al. Circulating cell adhesion molecules are correlated with ultrasound-based assessment of carotid atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18: 1765-70.
19. Wallen NH, Held C, Rehnqvist N, Hjemdahl P. Elevated serum intercellular adhesion molecule-1 and vascular adhesion molecule-1 among patients with stable angina pectoris who suffer cardiovascular death or non-fatal myocardial infarction. Eur Heart J 1999; 20: 1039-43.
20. Newby AC, Libby P, van der Wal AC. Plaque instability - the real challenge for atherosclerosis research in the next decade? Cardiovasc Res 1999; 41: 321-2.
21. Libby P, Aikawa M. New insights into plaque stabilisation by lipid lowering. Drugs 1998; 56 (Suppl 1): 9-13.
22. Yuan C, Murakami JW, Hayes CE, et al. Phased-array magnetic resonance imaging of the carotid artery bifurcation: preliminary results in healthy volunteers and a patient with atherosclerotic disease. J Magn Reson Imaging 1995; 5: 561-5.
23. Toussaint JF, LaMuraglia GM, Southern JF, Fuster V, Kantor HL. Magnetic resonance images lipid, fibrous, calcified, hemorrhagic, and thrombotic components of human atherosclerosis in vivo. Circulation 1996; 94: 932-8.
24. Skinner MP, Yuan C, Mitsumori L, et al. Serial magnetic resonance imaging of experimental atherosclerosis detects lesion fine structure, progression and complications in vivo. Nat Med 1995; 1: 69-73.
25. Yuan C, Beach KW, Smith LH, Hatzukami TS. Measurement of atherosclerotic carotid plaque size in vivo using high resolution magnetic resonance imaging. Circulation 1998; 98: 2666-71.
26. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intima plus media thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. Circulation 1986; 74: 1399-406.
27. Riley WA, Barnes RW, Applegate WB, et al. Reproducibility of noninvasive ultrasonic measurement of carotid atherosclerosis: the Asymptomatic Carotid Artery Plaque Study. Stroke 1992; 23: 1062-8.
28. Brown SA, Morrisett JD, Boerwinkle E, Hutchinson R, Patsch W. The relation of lipoprotein(a) concentrations and apolipoprotein(a) phenotypes with asymptomatic atherosclerosis in subjects of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Arterioscler Thromb 1993; 13: 1558-66.
29. Blankenhorn DH, Selzer RH, Crawford DW, et al. Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on the common carotid artery: two- and four-year reduction of intima-media thickness measured by ultrasound. Circulation 1993; 88: 20-8.
30. Crouse JR III, Byington RP, Bond MG, et al. Pravastatin, Lipids and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC II). Am J Cardiol 1995; 75: 455-9.
31. Mercuri M, Bond MG, Sirtori CR, et al. Pravastatin reduces carotid intima-media thickness progression in an asymptomatic hypercholesterolemic Mediterranean population: the Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study. Am J Med 1996; 101: 627-34.
32. Anonymous. Plaque Hypertension Lipid-Lowering Italian Study (PHYLLIS): a protocol for non-invasive evaluation of carotid atherosclerosis in hypercholesterolaemic hypertensive subjects. J Hypertens 1993; 11 (Suppl 5): S314-S315.
33. Poli A, Tremoli E, Colombo A, Sirtori M, Pignoli P, Paoletti R. Ultrasonographic measurement of the common carotid artery wall thickness in hypercholesterolemic patients: a new model for the quantitation and follow-up of preclinical atherosclerosis in living human subjects. Atherosclerosis 1988; 70: 253-61.
34. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. Stroke 1992; 23: 1752-60.
35. Mannami T, Konishy M, Baba S, Nishi N, Terao A. Prevalence of asymptomatic carotid atherosclerotic lesions detected by high-resolution ultrasonography and its relation to cardiovascular risk factors in the general population of a Japanese city: the Suita study. Stroke 1997; 28: 518-25.
36. de Bray JM, Baud JM, Delanoy P, et al. Reproducibility in ultrasonic characterization of carotid plaques. Cerebrovascular Diseases 1998; 8: 273-7.
37. Rosfors S, Hallerstam S, Jensen-Urstad K, Zetterling M, Carlstrom C. Relationship between intima-media thickness in the common carotid artery and atherosclerosis in the carotid bifurcation. Stroke 1998; 29: 1378-82.
38. Gronholdt ML, Wiebe BM, Laursen H, Nielsen TG, Schroeder TV, Sillesen H. Lipid-rich carotid artery plaques appear echolucent on ultrasound B-mode images and may be associated with intraplaque haemorrhage. Eur J Vasc Endovasc Surg 1997; 14: 439-45.
39. Megnien JL, Simon A, Denarie N, et al. Aortic stiffening does not predict coronary and extracoronary atherosclerosis in asymptomatic men at risk for cardiovascular disease. Am J Hypertens 1998; 11: 293-301.
40. Nagai Y, Fleg JL, Kemper MK, Rywik TM, Earley CJ, Metter EJ. Carotid arterial stiffness as a surrogate for aortic stiffness: relationship between carotid artery pressure-strain elas-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.71.142 Mon, 29 Apr 2024, 04:06:10

tic modulus and aortic pulse wave velocity. Ultrasound Med Biol 1999; 25: 181-8.
41. Arnett DK, Chambless LE, Kim H, Evans GW, Riley W. Variability in ultrasonic measurements of arterial stiffness in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Ultrasound Med Biol 1999; 25: 175-80.
42. Celermjer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 111-5.
43. Persson J, Stavenow L, Wikstrand J, Israelsson B, Formgren J, Breglund G. Non-invasive quantification of atherosclerotic lesions: reproducibility of ultrasonographic measurement of arterial wall thickness and plaque size. Arterioscler Thromb 1992; 12: 261-6.
44. Joakimsen O, Bønaa KH, Stensland-Bugge E. Reproducibility of ultrasound assessment of carotid plaque occurrence, thickness, and morphology. The Tromsø Study. Stroke 1997; 28: 2201-7.
45. Fruchart JC, Brewer H, Leitersdorf E. Consensus for the use of fibrates in the treatment of dyslipoproteinemia and coronary heart disease. Am J Cardiol 1998; 81: 912-7.
46. Tikkanen M. Fibric acid derivatives. Curr Opin Lipidol 1992; 3: 29-33.
47. Zimetbaum P, Frishman W, Kahn S. Effects of gemfibrozil and other fibric acid derivatives on blood lipids and lipoproteins. J Clin Pharmacol 1991; 31: 25-37.
48. Latruffe N, Vamecq J. Peroxisome proliferators and peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) as regulators of lipid metabolism. Biochimie 1997; 79: 81-94.
49. Schoonjans K, Martin G, Staels B, Auwerx J. Peroxisome proliferator-activated receptors, orphans with ligands and functions. Curr Opin Lipidol 1997; 8: 159-66.
50. Marx N, Sukhova GK, Collins T, Libby P, Plutzky J. PPAR-alpha activators inhibit cytokine-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells. Circulation 1999; 99: 3125-31.
51. Chinetti G, Griglio S, Antonucci M, et al. Activation of proliferator-activated receptors α and γ induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages. J Biol Chem 1998; 273: 25573-80.
52. Ericsson C-G, Nilsson J, Grip L, Svane B, Hamsten A. Effect of bezafibrate treatment over five years on coronary plaques causing 20% to 50% diameter narrowing (The Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial - BECAIT). Am J Cardiol 1997; 80: 1125-9.
53. Ericsson C-G, Hamsten A, Nilsson J, Grip L, Svane B, de Faire U. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male post-infarction patients. Lancet 1996; 347: 849-53.
54. Frikk MH, Syvanne M, Nieminen M, et al, for the Lipid Coronary Angiography Trial (LOCAT) Study Group. Prevention of the angiographic progression of coronary and vein-graft atherosclerosis by gemfibrozil after coronary bypass surgery in men with low levels of HDL cholesterol. Circulation 1997; 96: 2137-43.
55. Papademetriou V, Narayan P, Rubins H, Collins D, Robins S. Influence of risk factors on peripheral and cerebrovascular disease in men with coronary artery disease, low high-density lipoprotein cholesterol levels, and desirable low-density lipoprotein cholesterol levels. HIT Investigators. Department of Veterans Affairs HDL Intervention Trial. Am Heart J 1998; 136: 734-40.
56. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. N Engl J Med 1999; 341: 410-8.
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. N Engl J Med 1996; 335: 1001-9.
58. 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. JAMA 1998; 279: 1615-22.
59. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW. 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.
60. Gould KL, Martucci JP, Goldberg DI, et al. Short-term cholesterol lowering decreases size and severity of perfusion abnormalities by positron emission tomography after dipyridamole in patients with coronary artery disease. A potential noninvasive marker of healing coronary endothelium. Circulation 1994; 89: 1530-8.
61. Lipid Research Clinic Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results: 1. Reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA 1984; 251: 351-64.
62. Buchwald H, Campos CT, Boen JR. Disease-free intervals after partial ileal bypass in patients with coronary heart disease and hypercholesterolemia: report from the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). J Am Coll Cardiol 1995; 26: 351-7.
63. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. Circulation 1998; 97: 1129-35.
64. Brandes RP, Behra A, Lebherz C, Boger RH, Bode-Boger SM, Mugge A. Lovastatin maintains nitric oxide - but not EDHF-mediated endothelium-dependent relaxation in the hypercholesterolemic rabbit carotid artery. Atherosclerosis 1999; 142: 97-104.
65. Endres M, Laufs U, Huang Z, et al. Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 8880-5.
66. Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Navarro-Antolin J, et al. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. J Clin Invest 1998; 101: 2711-9.
67. Essig M, Nguyen G, Prie D, Escoubet B, Sraer JD, Friedlander G. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells. Role of geranylgeranylation and Rho proteins. Circ Res 1998; 83: 683-90.
68. Bellosta S, Bernini F, Ferri N, et al. Direct vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitors. Atherosclerosis 1998; 137: S101-S109.
69. Colli S, Eligini S, Lalli M, Camera M, Paoletti R, Tremoli E. Vastatins inhibit tissue factor in cultured human macrophages. A novel mechanism of protection against atherothrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 265-72.
70. Corsini A, Bernini F, Quarato P, et al. Non-lipid-related effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. Cardiology 1996; 87: 458-68.
71. Vrtovsnik F, Couette S, Prie D, Lallemand D, Friedlander G. Lovastatin-induced inhibition of renal epithelial tubular cell proliferation involves a p21ras activated, AP-1-dependent pathway. Kidney Int 1997; 52: 1016-27.
72. Aviram M, Hussein O, Rosenblat M, Schlezinger S, Hayek T, Keidar S. Interactions of platelets, macrophages, and lipoproteins in hypercholesterolemia: antiatherogenic effects of HMG-CoA reductase inhibitor therapy. J Cardiovasc Pharmacol 1998; 31: 39-45.
73. Guijarro C, Blanco-Colio LM, Ortego M, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and isoprenylation

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.71.142 Mon, 29 Apr 2024, 04:06:10

inhibitors induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture. Circ Res 1998; 83: 490-500.
74. Tan A, Levrey H, Dahm C, Polunovsky VA, Rubins J, Bitterman PB. Lovastatin induces fibroblast apoptosis in vitro and in vivo. A possible therapy for fibroproliferative disorders. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 220-7.
75. Nakagawa H, Mutoh T, Kumano T, Kuriyama M. HMG-CoA reductase inhibitor-induced L6 myoblast cell death: involvement of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. FEBS Lett 1998; 438: 289-92.
76. Sposito AC, Mansur AP, Coelho OR, Nicolau JC, Ramires JAF. Additional reduction in blood pressure after cholesterol-lowering treatment by statins (lovastatin or pravastatin) in hypercholesterolemic patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors (enalapril or lisinopril). Am J Cardiol 1999; 83: 1497-9.
77. Mitani H, Bandoh T, Ishikawa J, Kimura M, Totsuka T, Hayashi S. Inhibitory effects of fluvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, on the increase in vascular ACE activity in cholesterol-fed rabbits. Br J Pharmacol 1996; 119: 1269-75.
78. Rudich SM, Mongini PK, Perez RV, Katznelson S. HMG-CoA reductase inhibitors pravastatin and simvastatin inhibit human B-lymphocyte activation. Transplant Proc 1998; 30: 992-5.
79. Muldoon MF, Flory JD, Marsland A, et al. Effects of lovastatin on the immune system. Am J Cardiol 1997; 80: 1391-4.
80. Katznelson S, Wang XM, Chia D, et al. The inhibitory effects of pravastatin on natural killer cell activity in vivo and on cytotoxic T lymphocyte activity in vitro. J Heart Lung Transplant 1998; 17: 335-40.
81. Park YS, Guijarro C, Kim Y, et al. Lovastatin reduces glomerular macrophage influx and expression of monocyte chemoattractant protein-1 mRNA in nephrotic rats. Am J Kidney Dis 1998; 31: 190-4.
82. Kreuzer J, Bader J, Jahn L, Hautmann M, Kubler W, Von Hodenberg E. Chemotaxis of the monocyte cell line U937: dependence on cholesterol and early mevalonate pathway products. Atherosclerosis 1991; 90: 203-9.
83. Bellosta S, Via D, Canavesi M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18: 1671-8.
84. Kitahara M, Kanaki T, Toyoda K, et al. NK-104, a newly developed HMG-CoA reductase inhibitor, suppresses neointimal thickening by inhibiting smooth muscle cell growth and fibronectin production in balloon-injured rabbit carotid artery. J Pharmacol 1998; 77: 117-28.
85. Giroux LM, Davignon J, Naruszewicz M. Simvastatin inhibits the oxidation of low-density lipoproteins by activated human monocyte-derived macrophages. Biochim Biophys Acta 1993; 1165: 335-8.
86. Zambrana JL, Lopez-Miranda J, Blanco A, et al. Bezafibrate and lovastatin decrease the oxidizability of low-density lipoproteins in heart transplant recipients with hyperlipidemia. J Heart Lung Transplant 1998; 17: 1213-9.
87. Singh RB, Singh NK, Rastogi SS, et al. Antioxidant effects of lovastatin and vitamin E on experimental atherosclerosis in rabbits. Cardiovasc Drugs Ther 1997; 11: 575-80.
88. Kohno M, Murakawa K, Yasunari K, et al. Improvement of erythrocyte deformability by cholesterol-lowering therapy with pravastatin in hypercholesterolemic patients. Metabolism 1997; 46: 287-91.
89. Tsuda Y, Satoh K, Kitadai M, Takahashi T, Izumi Y, Hosomi N. Effects of pravastatin sodium and simvastatin on plasma fibrinogen level and blood rheology in type II hyperlipoproteinemia. Atherosclerosis 1996; 122: 225-33.
90. Scandinavian Simvastatin Survival Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383-9.
91. Farnier M, Davignon J. Current and future treatment of hyperlipidemia: the role of statins. Am J Cardiol 1998; 82: J3-J10.
92. Jiang J, Roman RJ. Lovastatin prevents development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. Hypertension 1997; 30: 968-74.
93. Corsini A, Bellosta S, Baetta R, Fumagalli R, Paoletti R, Bernini F. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. Pharmacol Ther 1999, in press.
94. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke, 13 000 strokes in 450 000 people in 45 prospective cohorts. Lancet 1995; 346: 1647-53.
95. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, et al. Effects of lowering average of below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: results of the LIPID. Circulation 1997; 97: 1784-90.
96. Corsini A, Pazzucconi F, Pfister P, Paoletti R, Sirtori CR. Inhibitor of proliferation of arterial smooth-muscle cells by fluvastatin. (letter) Lancet 1996; 348: 1584.
97. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. N Engl J Med 1995; 333: 621-7.
98. Fisher JE, Rogers MJ, Halasy JM, et al. Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation in vitro. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 133-8.
99. Cui Q, Wang GJ, Su CC, Balian G. The Otto Aufranc Award. Lovastatin prevents steroid induced adipogenesis and osteonecrosis. Clin Orthop 1997; 344: 8-19.
100. Soma MR, Baetta R, De Renzis MR, et al. In vivo enhanced antitumor activity of carmustine [N,N'-bis(2-chloroethyl)-N-nitrosourea] by simvastatin. Cancer Res 1995; 55: 597-602.
101. Melichar B, Ferrandina G, Verschraegen CF, Loercher A, Abbruzzese JL, Freedman RS. Growth inhibitory effects of aromatic fatty acids on ovarian tumor cell lines. Clin Cancer Res 1998; 4: 3069-76.
102. Dimitroulakos J, Nohynek D, Backway KL, et al. Increased sensitivity of acute myeloid leukemias to lovastatin-induced apoptosis: a potential therapeutic approach. Blood 1999; 93: 1308-18.
103. Rubins JB, Greatens T, Kratzke RA, Tan AT, Polunovsky VA, Bitterman P. Lovastatin induces apoptosis in malignant mesothelioma cells. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1616-22.
104. Thibault A, Samid D, Tompkins AC, et al. Phase I study of lovastatin, an inhibitor of the mevalonate pathway, in patients with cancer. Clin Cancer Res 1996; 2: 483-91.
105. Larner J, Jane J, Laws E, Packer R, Myers C, Shaffrey M. A phase I-II trial of lovastatin for anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme. Am J Clin Oncol 1998; 21: 579-83.