- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

Documento di consenso e raccomandazioni per la prevenzione cardiovascolare in Italia 2018

Documento coordinato da *Massimo Volpe*,
Presidente Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC)

in collaborazione con:

SIMI Società Italiana di Medicina Interna

SID Società Italiana di Diabetologia

SIIA Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa

SISA Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi

CNR Consiglio Nazionale delle Ricerche

FMSI Federazione Medico Sportiva Italiana

GICR- IACPR Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa e Preventiva
Italian Association for Cardiovascular Prevention, Rehabilitation and Epidemiology

SIF Società Italiana di Farmacologia

SItI Società Italiana di Igiene Medicina Preventiva e Sanità Pubblica

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

Coordinamento Scientifico

Prof. Massimo Volpe
Cattedra di Cardiologia, Facoltà di Medicina e Psicologia, Sapienza Università di Roma
UOC di Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Andrea, Roma
IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)
e-mail: massimo.volpe@uniroma1.it

Dr. Giuliano Tocci
UOC di Cardiologia, Facoltà di Medicina e Psicologia, Sapienza Università di Roma
Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Andrea, Roma
IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)
e-mail: giuliano.tocci@uniroma1.it

Coordinamento Editoriale

ARISTEA – Via Roma, 10 - 16121 Genova
Tel. 010 553591, Fax 010 5535970
e-mail: genova@aristea.com
www.aristea.com

Assistenza Editoriale

Sig.ra Simona Scalera (Roma)

Consiglio Direttivo SIPREC

Massimo Volpe (Roma), Bruno Trimarco (Napoli), Gaetano Crepaldi (Padova), Simonetta Bellone (Novara), Paolo Bellotti (Savona), Marco Bertolotti (Modena), Agostino Consoli (Chieti), Alberto Corsini (Milano), Giovambattista Desideri (L'Aquila), Giorgio Galanti (Firenze), Maria Grazia Modena (Modena), Giorgio Monti (Voghera), Matteo Pirro (Perugia), Damiano Rizzoni (Brescia), Giuliano Tocci (Roma), Saula Vigili de Kreutzenberg (Padova)

Autori

Domenico Accettura (Bari), Allegra Battistoni (Roma), Simonetta Bellone (Novara), Paolo Bellotti (Savona), Marco Bertolotti (Modena), Claudio Borghi (Bologna), Maurizio Casasco (Brescia), Agostino Consoli (Chieti), Raffaele Coppini (Firenze), Alberto Corsini (Milano), Gianfranco Costanzo (Roma), Giovambattista Desideri (L'Aquila), Claudio Ferri (L'Aquila), Giorgio Galanti (Firenze), Franco Giada (Venezia), Giancarlo Icardi (Genova), Niccolò Lombardi (Firenze), Maria Grazia Modena (Modena), Pietro Amedeo Modesti (Firenze), Giorgio Monti (Voghera), Alessandro Mugelli (Firenze), Andrea Orsi (Genova), Gianfranco Parati (Milano), Roberto F.E. Pedretti (Pavia), Gianluca Perseghin (Milano), Matteo Pirro (Perugia), Roberta Ricotti (Novara), Damiano Rizzoni (Brescia), Carlo Rotella (Firenze), Speranza Rubattu (Roma), Guido Salvetti (Pisa), Patrizio Sarto (Treviso), Federico Tassinari (Genova), Giuliano Tocci (Roma), Bruno Trimarco (Napoli), Saula Vigili de Kreutzenberg (Padova), Massimo Volpe (Roma), Roberto Volpe (Roma)

Revisori

Francesco Perticone (Catanzaro), Maurizio Averna (Palermo), Giorgio Galanti (Firenze), Giorgio Sesti (Catanzaro), Roberto Volpe (Roma)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

GIORNALE
ITALIANO
DI **CARDIOLOGIA**

Organo Ufficiale di
Federazione Italiana di Cardiologia
Società Italiana di Chirurgia Cardiaca

Premessa
M. Volpe 1S

Introduzione
M. Volpe 3S

PARTE I – NOZIONI INTRODUTTIVE

1. Inquadramento epidemiologico delle malattie cardiovascolari in Italia
M. Volpe, G. Tocci, A. Battistoni 5S

2. Strategie di prevenzione primaria a livello di popolazione e individuale e valutazione di costo-efficacia
M. Volpe, G. Tocci, A. Battistoni 8S

PARTE II – IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE

3. Fattori di rischio cardiovascolare e impatto sugli eventi cardiovascolari
D. Rizzoni, G. Tocci 12S

4. Andamento dei fattori di rischio cardiovascolari e metabolici in Italia
C. Ferri, R. Volpe 14S

5. Valutazione integrata del rischio cardiovascolare globale, carte del rischio e loro impiego nella pratica clinica
M. Pirro, M. Bertolotti 19S

6. Sviluppo ed uso di tecnologie innovative per la valutazione del rischio cardiovascolare globale individuale nella pratica clinica
G. Parati, con la collaborazione di C. Torlasco 21S

7. Ruolo dei biomarcatori nella prevenzione delle malattie cardiovascolari
S. Rubattu 24S

PARTE III – PROMOZIONE DEGLI STILI DI VITA CORRETTI NELLA POPOLAZIONE GENERALE

8. Alimentazione, alcol e fattori ambientali
P. Bellotti 26S

9. Attività fisico-sportiva
M. Casasco, D. Accettura, F. Giada, G. Galanti 28S

10. Fumo
G. Monti 31S

PARTE IV – INTERVENTI INDIVIDUALI PER IL CONTROLLO DEI FATTORI DI RISCHIO E LA RIDUZIONE DEL RISCHIO GLOBALE INDIVIDUALE

11. Interventi sull'alimentazione
G. Tocci 34S

12. Interventi su sovrappeso e obesità
G. Salvetti, C. Rotella 36S

13. Gestione e prescrizione dell'attività fisica/training fisico
R.F.E. Pedretti, P. Sarto 39S

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

GIORNALE
ITALIANO
DI **CARDIOLOGIA**

Organo Ufficiale di
Federazione Italiana di Cardiologia
Società Italiana di Chirurgia Cardiaca

14. Gestione terapeutica dell'ipertensione arteriosa
G. Parati, C. Ferri, con la collaborazione di J.E. Ochoa 43S

15. Gestione terapeutica dell'ipercolesterolemia e delle dislipidemie
M. Pirro, A. Corsini 48S

16. Gestione terapeutica del diabete mellito di tipo 1
A. Consoli, S. Vigili de Kreutzenberg 52S

17. Gestione terapeutica del diabete mellito di tipo 2
A. Consoli, G. Perseghin 54S

18. Terapia antipiastrinica
G. Desideri, M. Volpe 58S

19. Compliance ai trattamenti prescritti
C. Borghi, B. Trimarco 61S

20. La polifarmacoterapia in prevenzione cardiovascolare
N. Lombardi, R. Coppini, A. Mugelli 67S

21. Vaccinazioni
G. Icardi, A. Orsi, F. Tassinari 69S

PARTE V – INTERVENTI SU POPOLAZIONI SPECIFICHE

22. Bambini e adolescenti
S. Bellone, R. Ricotti 74S

23. Anziani
G. Desideri, M. Bertolotti 76S

24. Donne
M.G. Modena 80S

25. Minoranze etniche
P.A. Modesti, G. Costanzo 82S

Bibliografia 86S

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

Premessa

Lo sviluppo di strategie di prevenzione moderne ed efficaci, basate sull'implementazione dei corretti stili di vita e su interventi farmacologici consolidati dalle evidenze, si propone oggi come lo strumento principale per sconfiggere le malattie cardiovascolari, per garantire una migliore qualità di vita nell'età avanzata e per assicurare la sostenibilità socio-economica futura del nostro Sistema Sanitario Nazionale.

Massimo Volpe

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

Consensus document and recommendations for the prevention of cardiovascular disease in Italy - 2018

Cardiovascular prevention represents a cornerstone of modern strategies to reduce the burden of cardiovascular disease. It is of key importance to prevent cardiovascular diseases and associated events, not only to reduce morbidity and mortality, but also to increase the years of wellness in the aging population and to make the growing socio-economic burden imposed by cardiovascular events more sustainable.

The current approach to prevention is based on an integrated use of effective lifestyle measures and, whenever appropriate, of antihypertensive and antidiabetic drugs, lipid-lowering agents and antiplatelet drugs.

Given that population characteristics, in terms of ethnicity, demography and lifestyle habits, and healthcare system organizations differ among countries, international guidelines are not always applicable to specific countries and, often, are difficult to translate into daily clinical practice.

In order to afford the specific features of Italy, 10 Scientific Societies and Research Institutions, mostly involved in preventive strategies, contributed to the present Italian consensus document, which includes brief, practical recommendations to support the preventive actions within the physician community and the general practice setting.

Key words. Cardiovascular disease; Multidisciplinary approach; Prevention; Risk factors.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

Introduzione

Massimo Volpe

G ital Cardiol 2018;19(2 Suppl 1):3S-4S

La prevenzione cardiovascolare è definita come una serie combinata di interventi rivolti a tutta la popolazione o a singoli individui, con lo scopo di eliminare o minimizzare l'impatto delle malattie cardiovascolari (MCV) e le conseguenze in termini di morbilità e mortalità.

La prevenzione rappresenta oggi un importante capitolo della medicina clinica ed in particolare della medicina cardiovascolare. La prevenzione delle MCV è, infatti, un fondamentale e concreto strumento del processo medico basato su interventi corroborati da evidenze scientifiche e non più soltanto da osservazioni di carattere epidemiologico. Essa è classicamente suddivisa in prevenzione primaria, quando l'intervento precede qualsiasi manifestazione clinica di una patologia sottostante, ed in prevenzione secondaria, che riflette le misure che sono poste in essere a seguito di un evento clinicamente manifesto. In questo documento sono trattati prevalentemente gli aspetti concernenti la prevenzione primaria.

Le MCV rappresentano in Italia, così come nella quasi totalità dei paesi occidentali ed in molti paesi cosiddetti "in via di sviluppo", la principale causa di mortalità e morbilità, nonché la principale fonte di spesa sanitaria.

Studi epidemiologici di popolazione e studi clinici randomizzati hanno dimostrato inequivocabilmente il rilevante beneficio in termini di riduzione di eventi fatali e non fatali, di accesso alle risorse sanitarie e di impiego delle risorse economico-sanitarie derivante dall'impiego delle misure di prevenzione volte al trattamento dei fattori di rischio cardiovascolare, al fine di prevenire lo sviluppo di patologie clinicamente manifeste del sistema cardiovascolare. Tuttavia, l'evoluzione della ricerca scientifica e della pratica clinica, così come della tecnologia e delle comunicazioni, mostra ogni giorno di più la necessità di sviluppare un nuovo approccio alla promozione della Salute Pubblica, alla prevenzione ed al trattamento delle malattie, basato su percorsi causali che tengano in conto per ogni individuo la stretta relazione tra il suo patrimonio genetico, l'ambiente circostante e gli stili di vita, per tradursi in interventi preventivi multidimensionali.

Negli ultimi anni, in particolare, stiamo assistendo ad una serie impressionante di innovazioni per la medicina, dove le informazioni di genomica, bioinformatica e le nuove tecniche molecolari stanno progressivamente implementando la nostra comprensione del meccanismo delle malattie e questo processo può certamente contribuire a prevenire l'insorgenza delle condizioni patologiche manifeste, permettere la diagnosi precoce e la scelta della migliore terapia. Appare pertanto oggi sempre più delineata la necessità di abbandonare nei tempi più brevi l'approccio "blockbuster" alla volta di una nuova "medicina di precisione"[1,2].

Del resto, gli interventi sanitari stanno divenendo sempre più personalizzati e devono essere volti all'aumento dell'aspettativa di "vita in salute". Infatti, le malattie croniche e le comorbilità non solo possono influenzare la mortalità, ma sono in grado di condizionare la qualità della vita, la capacità di lavorare e l'occupabilità, nonché la sostenibilità socio-economica dell'intero sistema sanitario[3,4]. L'obiettivo finale delle strategie di prevenzione dovrebbe essere quello di individuare con precisione chi e quando svilupperà una MCV e di determinare la stima di quanti siano gli anni di "vita in salute" guadagnabili aderendo ad un determinato intervento di prevenzione.

A tale riguardo, è stato recentemente proposto un modello concettuale che mostra il "network" completo delle istituzioni e figure professionali che sono chiamate a interagire sinergicamente per la promozione della "vita in salute". Questo modello prevede la collaborazione tra agenzie governative e organizzazioni professionali, l'ambiente di lavoro, il sistema sanitario (territoriale, ospedaliero e le riabilitazioni), le scuole (primarie e secondarie), la comunità e persino le nostre case[5] (Figura 1).



Figura 1. Network per la promozione di "vita in salute".

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

L'assistenza sanitaria dovrà spostare la sua attenzione alla promozione di uno stato di benessere e focalizzarsi sul processo di transizione di malattia, per interromperlo precocemente. La transizione dalla salute allo stato di malattia cronica può essere letta come un dialogo tra le stimolazioni ambientali quotidiane (urbanizzazione, globalizzazione, meccanizzazione, ecc.) ed il nostro organismo che può esitare nella disregolazione dei mediatori che normalmente promuovono l'adattamento e la fisiologia, portando allo sviluppo di una malattia.

In una prima fase gli individui appaiono in grado di "adattarsi alle potenziali minacce per la loro sopravvivenza e ai cambiamenti del loro ambiente al fine di mantenere l'omeostasi e promuovere la sopravvivenza". È in questo stadio che, viceversa, le caratteristiche di un ambiente che si modifica possono determinare alterazioni fisiopatologiche sul singolo individuo, facendo transitare verso una condizione in cui sono documentabili precursori precoci di malattia, come per esempio la pressione arteriosa elevata, la dislipidemia e la glicemia elevata. Da questa fase la malattia cronica procede in molti casi lentamente. Durante questa evoluzione lenta, ma progressiva, l'individuo mostra i sintomi clinici o l'evento acuto ed è a questo punto che viene intrapresa la gestione sanitaria tradizionale (o reattiva)[6]. Questa dinamica riflette in larga misura l'organizzazione attuale dei sistemi sanitari.

La promozione di politiche sanitarie rivolte a guadagnare anni in salute attraverso la prevenzione e, quindi, l'interruzione della transizione dalla salute alla malattia cronica, deve prevedere diversi livelli di intervento: globale, nazionale, di comunità, a livello individuale e familiare e una vera e propria rivoluzione dell'approccio medico basato sulle ***4P***, per una medicina che sia: Predittiva, Preventiva, Personalizzata e Partecipativa[6]. In particolare, tali termini si possono spiegare come segue: ***Predittiva*** delle disfunzioni e dei precursori delle malattie in uno stadio precoce; ***Preventiva***, per l'eliminazione precoce dei fattori di rischio; ***Personalizzata***, sulla base delle informazioni disponibili per ogni individuo; ***Partecipativa***, anche grazie all'enorme mole di mezzi e tecnologie oggi disponibili.

La prossima sfida a medio termine per i sistemi sanitari, intesi in maniera longitudinale, dalle organizzazioni internazionali al singolo operatore sanitario, si giocherà quindi in un terreno finora di frontiera, ovvero le fasi iniziali della transizione salute/malattia, alla luce delle recenti acquisizioni scientifiche, che verosimilmente aumenteranno di complessità il vecchio paradigma di stima del rischio cardiovascolare, con l'ausilio di nuovi strumenti tecnologici e strategie comunicative che modificheranno anche la possibilità di approcci su larga scala. Tutto ciò avverrà in una popolazione mondiale in continuo sviluppo, anche a causa delle grandi rivoluzioni sociali e climatiche. Un nuovo concetto di prevenzione precoce, personalizzata, precisa e partecipativa dovrà quindi essere tradotto in strategie efficaci e compatibili con le risorse a disposizione.

Questo processo non può prescindere da un importante modifica culturale che deve avere ricadute sull'educazione e sulla formazione del medico e degli operatori sanitari, soprattutto nelle aree disciplinari in cui il livello di efficacia della prevenzione, sia in termini di interventi sullo stile di vita sia attraverso interventi farmacologici, è tanto sviluppato come nelle MCV (Figura 2).

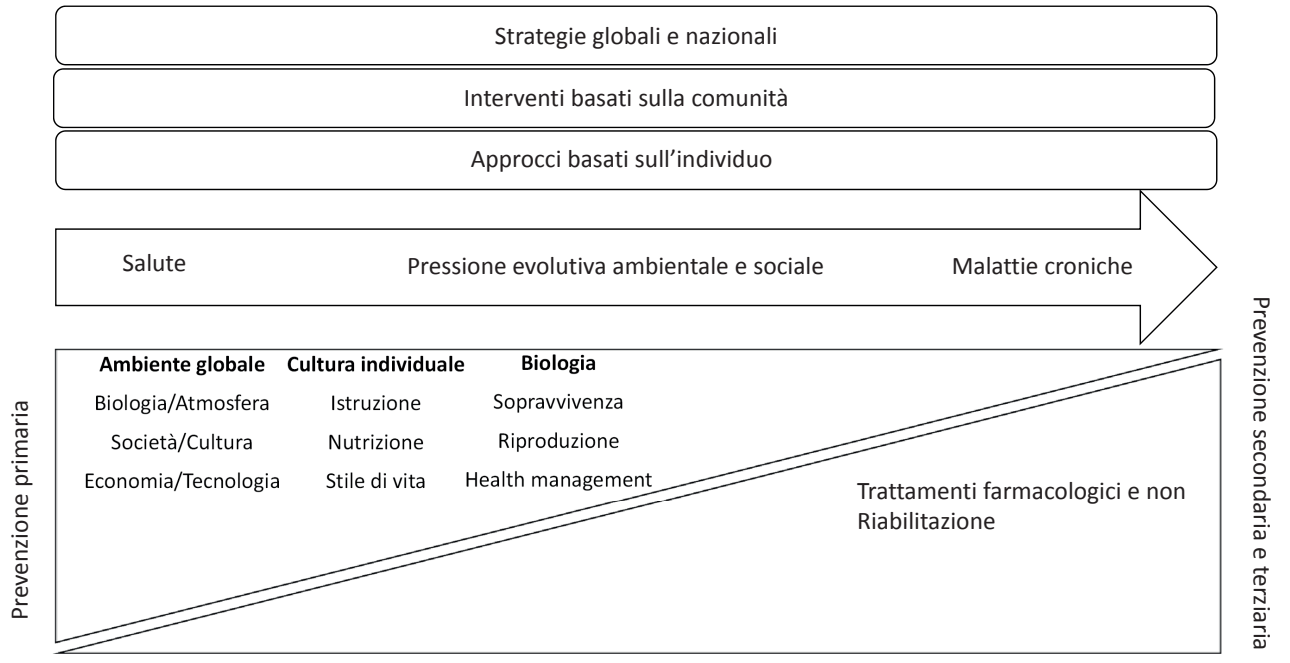


Figura 2. Approccio olistico per la promozione di "vita in salute".

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

1. Inquadramento epidemiologico delle malattie cardiovascolari in Italia

Massimo Volpe, Giuliano Tocci, Allegra Battistoni

G Ital Cardiol 2018;19(2 Suppl 1):5S-7S

INTRODUZIONE

Le malattie cardiovascolari (MCV) rappresentano oggi la prima causa di morte nel mondo, con una stima di circa 17 milioni di decessi/anno. Le MCV sono tuttora anche la prima causa di ricovero ospedaliero in Italia (14.5% di tutti i ricoveri, circa 1 milione di ricoveri/anno). Nel 2015, 4 italiani su 10, ovvero più di 20 milioni, sono ricorsi alle cure mediche per patologie croniche, di cui quelle di gran lunga più diffuse erano le MCV.

Nella maggior parte dei paesi europei, i ricoveri per MCV sono risultati in aumento, mentre i tassi di mortalità sono rimasti stabili. Di contro, si stima che nei paesi cosiddetti "in via di sviluppo" la mortalità per MCV aumenterà dal 20% al 35% entro il 2020.

Nei prossimi anni il numero di anni di vita aggiustati per disabilità (*disability-adjusted life years*, DALY) dovrebbe aumentare da una perdita di 85 milioni di DALY nel 1990 ad una perdita di oltre 150 milioni di DALY nel 2020. La causa determinante di questo rapido declino risiederebbe nella diffusione delle MCV. I DALY rappresentano una stima degli anni di vita persi o vissuti con una disabilità determinata dalla presenza di una patologia. Un DALY perso è pertanto equivalente ad un anno di vita in salute perso.

La spiegazione di questo preoccupante andamento può riguardare due aspetti. I progressi in ambito sanitario hanno permesso di prolungare l'aspettativa di vita. In particolare, c'è stato un declino della mortalità in età anziana (l'aspettativa di vita a 65 anni in Europa è di 17.9 anni per gli uomini e 21.3 anni per le donne), che ha fatto diventare la popolazione europea, una popolazione anziana e quindi più "fragile" e gravata da comorbilità o precedenti cardiovascolari. D'altra parte, non si è assistito ad una sufficiente riduzione della diffusione dei fattori di rischio per le patologie croniche, prime fra tutte le MCV. Quindi, l'allungamento dell'aspettativa di vita non va di pari passo con la durata dell'aspettativa di "vita in salute".

Dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità mostrano, infatti, che il numero di pazienti ad alto rischio cardiovascolare aumenterà dai 300 milioni attuali a 600 milioni nel 2020, e come conseguenza il carico di risorse economiche da impiegare in questo campo resterà molto gravoso per i sistemi sanitari. Già nel 2009, i costi associati alle MCV sono stati di 106 miliardi di euro, pari a circa il 9% della spesa sanitaria totale nell'ambito dei paesi dell'Unione Europea, il che sottolinea come le MCV rappresentino un onere economico rilevante per la società ed indica la necessità di sviluppare e mettere in atto misure preventive efficaci.

EPIDEMIOLOGIA DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Secondo i dati ISTAT del 2016, la popolazione residente in Italia è pari a 60 665 551 individui, con un'aspettativa di vita media pari a 80.1 anni negli uomini e 84.7 nelle donne. Sebbene ridotta rispetto alle precedenti analisi, la mortalità per cause cardiovascolari rappresenta ancora oggi il principale determinante dell'aspettativa di vita nella popolazione generale, essendo registrati 367 casi di morte per malattie del sistema cardio-circolatorio per 100 000 abitanti (rispetto ai 446 casi nel 1971 per 100 000 abitanti).

A fronte di questa incoraggiante riduzione della mortalità dovuta alle MCV, il carico di malattia legato ad esse è ancora al primo posto, seguito immediatamente e con livello crescente dalle malattie neoplastiche (Figura 3).

Le MCV sono anche la principale causa di mortalità in Italia. Secondo i dati ISTAT, nel 2014 si sono verificati nel nostro Paese complessivamente 220 200 decessi per malattie del sistema circolatorio (96 071 negli uomini e 124 129 nelle donne); di questi, 69 653 decessi sono stati attribuiti a malattie ischemiche del cuore, tra cui in particolare infarto acuto del miocardio e sindromi coronariche acute (35 714 negli uomini e 33 939 nelle donne) e 57 230 a malattie cerebrovascolari, tra cui soprattutto ictus cerebrale (22 609 negli uomini e 34 621 nelle donne).

Le MCV sono, infatti, la causa più frequente di ospedalizzazione in Italia. Nel 2015 i tassi di ospedalizzazione (numero di dimissioni ospedaliere per diagnosi principale su popolazione residente per 100 000 in regime di ricovero ordinario) negli uomini sono risultati essere più del doppio di quelli delle donne. In particolare, sono stati registrati valori simili tra sessi di eventi cardiovascolari acuti, tra cui infarto acuto del miocardio (pari a 374.5 ricoveri per 100 000 negli uomini e 148.8 ricoveri per 100 000 nelle donne), forme acute e subacute di ischemia cardiaca (nel 2015 pari a 509.4 ricoveri per 100 000 uomini vs 194.4 ricoveri per 100 000 donne) e per le malattie ischemiche nel loro complesso (nel 2015 pari a 869.8 ricoveri per 100 000 uomini vs 297.9 ricoveri per 100 000 donne). Sempre nello stesso anno, negli uomini il tasso di ospedalizzazione per il complesso delle malattie cerebrovascolari risulta del 37% superiore a quello delle donne.

Ne consegue che il peso delle MCV sui ricoveri ospedalieri è in costante e continuo aumento. I dati di dimissione indicano, infatti, che oltre la metà dei ricoveri per queste malattie sono dovuti ad evoluzione cronica e complicanze di eventi acuti oltre che a complicanze dell'ipertensione, dell'ipercolesterolemia, del diabete e dell'insufficienza renale cronica.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

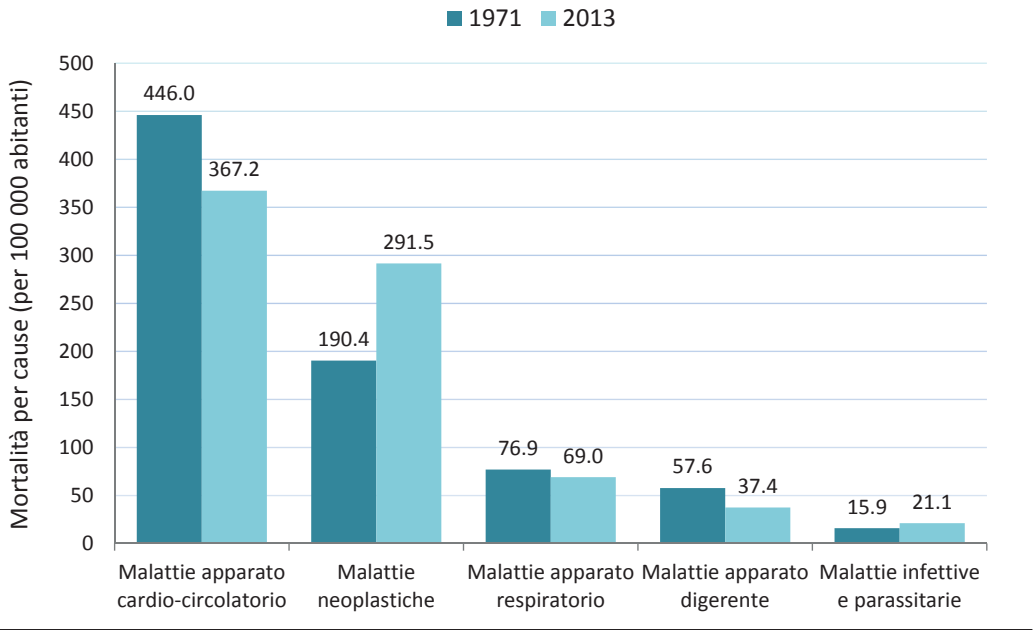


Figura 3. Mortalità per cause negli anni 1971 e 2013. Le malattie cardiovascolari continuano a rappresentare la principale causa di mortalità in Italia. Fonte ISTAT.

Anche la prevalenza di tali fattori di rischio cardiovascolare risulta elevata e complessivamente in costante e continua crescita rispetto a quanto osservato degli anni precedenti. Nel 2015 il 24.6% degli uomini e il 15.0% delle donne hanno riferito abitudine al fumo; inoltre, il 44.0% degli uomini e il 27.3% delle donne sono risultati in sovrappeso, mentre il 10.8% degli uomini e il 9.0% delle donne sono risultati obesi. Il 41% non pratica attività fisica né sport, il 30% circa è affetto da ipertensione arteriosa e il 5.3% è affetto da diabete mellito. Tali percentuali aumentano considerevolmente nelle categorie di soggetti anziani e grandi anziani.

Studi clinici indipendenti confermano questi dati raccolti a livello nazionale, sottolineando l'importanza di strategie integrate per la prevenzione delle MCV in Italia.

Un recente studio italiano ha dimostrato come in una coorte di circa 7000 soggetti di età compresa tra 49 e 70 anni seguiti presso la Medicina Generale, il 15.1% poteva essere definito ad elevato rischio cardiovascolare e il 19.9% a rischio cardiovascolare molto elevato secondo le tabelle di rischio elaborate con l'algoritmo del Progetto CUORE[7]. Traslando questi dati alla popolazione generale, si stimano circa 4.68 milioni di soggetti a rischio cardiovascolare elevato e 6.17 milioni di soggetti a rischio cardiovascolare molto elevato.

Un altro recente studio italiano ha dimostrato invece come su circa 900 000 soggetti di età >18 anni seguiti presso la Medicina Generale, la prevalenza di ipertensione arteriosa sia risultata pari al 25.1% circa della popolazione, essendo tale percentuale pari ad oltre il 65-70% nei soggetti di età >65 anni[8].

È, peraltro, interessante notare come le MCV, ed in particolare l'ipertensione arteriosa, siano in grado di condizionare negativamente la percezione dello stato di salute della popolazione generale. Secondo i dati ISTAT, l'ipertensione arteriosa rappresenta oggi la principale causa di malattia nella popolazione generale con una prevalenza stimata attorno al 17.1%, seguita dalle patologie del sistema osteo-arto-muscolare (15.6%) e dalle malattie allergiche (10.1%) (Figura 4).

Confrontando i dati sulle MCV in Italia tra le due indagini 1998-2002 e 2008-2012 dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare nell'ambito del Progetto CUORE dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) raccolti su soggetti adulti di età compresa tra 35-74 anni, è possibile osservare come la prevalenza dell'ipertensione arteriosa sia rimasta pressoché invariata negli uomini (da 52.2% a 51.0%), mentre si sia ridotta nelle donne (da 44.3% a 37.2%). Di contro, la prevalenza di ipercolesterolemia è risultata aumentata sia negli uomini (da 20.8% a 34.3%) che nelle donne (da 24.6% a 36.6%), così come la presenza di obesità addominale è risultata aumentata sia negli uomini (da 22.5% a 26.6%) che nelle donne (da 35.9% a 40.3%). È interessante notare, peraltro, come viceversa la prevalenza di diabete sia rimasta pressoché invariata sia negli uomini (da 11.4% a 11.2%) che nelle donne (da 7.8% a 7.6%).

Analogamente, l'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey (OEC/HES), l'ISS e l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) hanno condotto due indagini epidemiologiche a distanza di circa 10 anni (1998-2002 e 2008-2012) su campioni casuali di popolazione generale arruolata nelle 20 regioni italiane ed esaminata attraverso procedure e metodologie standardizzate che hanno valutato la prevalenza delle principali MCV e delle condizioni a rischio più frequenti. Analizzando l'andamento tra il 1998-2002 e il 2008-2012, per fascia di età e separatamente per i due sessi, dalle prevalenze di tre gruppi di MCV è possibile osservare come le malattie ischemiche e degenerative del cuore (infarto del miocardio o angina pectoris o fibrillazione atriale o ipertrofia ventricolare sinistra), le malattie cerebrovascolari (accidenti cerebrovascolari o attacco ischemico transitorio) e le procedure interventistiche (bypass aorto-coronarico o angioplastica coronarica) abbiano

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

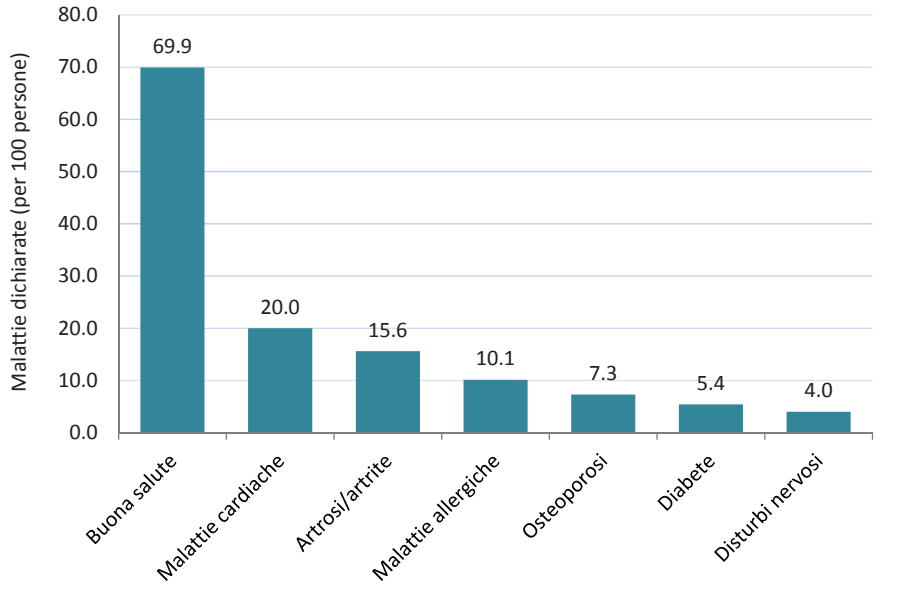


Figura 4. Percezione dello stato di salute/malattia in Italia. Le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di percezione di malattia nel nostro Paese. Fonte ISTAT.

registrato un aumento con l'avanzare dell'età. Negli uomini, tra le due indagini svolte a 10 anni di distanza, è stata registrata una leggera diminuzione della prevalenza per quanto riguarda le malattie coronariche (6.9% nel 1998-2002, 6.7% nel 2008-2012), una diminuzione consistente per quelle cerebrovascolari (2.3% nel 1998-2002, 1.5% nel 2008-2012), mentre si evidenzia un deciso aumento degli interventi di rivascolarizzazione che sostanzialmente raddoppiano (2.2% nel 1998-2002, 4.2% nel 2008-2012). Nelle donne, la prevalenza di malattia coronarica aumenta leggermente (5.9% nel 1998-2002, 6.2% nel 2008-2012), diminuisce quella cerebrovascolare (1.6% nel 1998-2002, 1.3% nel 2008-2012) e, come per gli uomini, raddoppiano gli interventi di rivascolarizzazione (0.4% nel 1998-2002, 0.8% nel 2008-2012) pur partendo da prevalenze molto basse.

CONCLUSIONI

Il carico di malattia correlato alle MCV copre una quota considerevole della Spesa Pubblica nel nostro Paese. Inoltre, l'elevata prevalenza e la crescente incidenza delle MCV in Italia, anche in relazione all'aumento progressivo dell'aspettativa di vita e della sopravvivenza agli eventi cardiovascolari acuti, compromettono la sostenibilità e le capacità socio-economiche del sistema sanitario.

I principali fattori di rischio in grado di predire lo sviluppo di MCV sono l'età, il sesso, la storia familiare, l'etnia, il fumo di sigaretta, l'ipertensione arteriosa, le dislipidemie, il diabete mellito, il sovrappeso, la sedentarietà, lo stress (personale e lavorativo) e la sindrome metabolica. La presenza concomitante di uno o più di questi fattori determina un aumento esponenziale del rischio di sviluppare MCV. Tali fattori sono in larga misura conosciuti. Ne consegue che il controllo dei fattori di rischio potrebbe promuovere interventi di prevenzione su ampia scala.

Take home messages

- Le malattie cardiovascolari sono la prima causa di morte nel mondo (~17 milioni di decessi/anno) e di ospedalizzazioni in Italia (~1 milione/anno).
- Il tasso di ospedalizzazioni per malattie cardiovascolari negli uomini è più del doppio di quello delle donne, anche se vi è un significativo incremento delle patologie cardiovascolari nel sesso femminile.
- La prevalenza dei fattori di rischio (es. fumo, sovrappeso, obesità, ipertensione e diabete) è in continuo aumento.
- Il carico di malattia correlato alle patologie cardiovascolari compromette la sostenibilità e la capacità socio-economica del sistema sanitario.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

2. Strategie di prevenzione primaria a livello di popolazione e individuale e valutazione di costo-efficacia

Massimo Volpe, Giuliano Tocci, Allegra Battistoni

G Ital Cardiol 2018;19(2 Suppl 1):8S-11S

Le strategie di prevenzione delle malattie cardiovascolari (MCV) rivestono un ruolo fondamentale nel limitarne lo sviluppo nella popolazione, concorrendo a determinare una riduzione della mortalità associata a esse, delle morbilità, in particolare in termini di cronicità ed ospedalizzazioni, a limitarne il carico socio-economico, garantendo nel contempo la liberazione di risorse economiche, tecnologiche e strutturali per un'azione sempre più moderna ed efficace del Sistema Sanitario Nazionale. Se il paradigma intuitivo che mantenere basso il livello dei fattori di rischio cardiovascolare a livello globale, e sin dalla giovane età, determini una riduzione dei costi per le cure sanitarie nelle decadi successive di vita è stato ampiamente dimostrato[9,10], d'altra parte, la costruzione di un'efficace strategia di prevenzione eredita controversie dal secolo scorso e si connota con nuove complessità proprie del terzo millennio, nonché di difficile proiezione per il futuro.

Il Global Burden of Disease Study ha mostrato che negli ultimi 30 anni c'è stato un profondo cambiamento nella prevalenza e nell'impatto globale dei fattori di rischio, dovuto a fenomeni di transizione epidemiologica su scala mondiale che vanno dai mutamenti degli stili di vita alle modificazioni socio-economiche delle varie aree geografiche[11]. Nel 1990, la malnutrizione infantile e materna e la carenza di acqua potabile e lavaggio delle mani erano i fattori di rischio principali di mortalità e perdita di anni di vita aggiustati per disabilità a livello mondiale; oggi invece i fattori predominanti sono associati ai rischi derivanti da un'alimentazione incongrua, da stili di vita non corretti e dall'elevata prevalenza di ipertensione arteriosa che caratterizza la nostra società[12].

Dal secolo scorso abbiamo ereditato uno sterile dibattito circa la maggior efficacia di una strategia di prevenzione "di popolazione", basata soprattutto su politiche volte alla correzione dello stile di vita nelle popolazioni tramite interventi a livello nazionale o sovranazionale, rispetto a quella individuale, volta specificamente ai soggetti cosiddetti "ad alto rischio"[13].

L'approccio moderno alla prevenzione cardiovascolare deve in primo luogo prevedere il superamento di una visione della prevenzione cardiovascolare basata sul trattamento dei singoli fattori di rischio, promuovendo un approccio basato sulla gestione intergrata e multidisciplinare del rischio cardiovascolare totale (Figure 5 e 6)[14].

La strategia di popolazione prevede programmi di promozione della salute e, in particolare, di stili di vita e ambienti favorevoli alla salute della popolazione, finalizzati a creare le condizioni per rendere facile l'adozione di comportamenti salutari, che adottino un approccio multi-componente (trasversale ai determinanti di salute), per ciclo di vita (*life course*) e contesto (scuole, ambienti di lavoro, comunità locali, servizio sanitario), e intersettoriale (politiche educative, sociali, di pianificazione urbana, dei trasporti, dell'agricoltura, ecc.), con il coinvolgimento (*empowerment* di comunità) di tutti i livelli interessati, dai responsabili politici, alle comunità locali.

La strategia rivolta agli individui ad "alto rischio" prevede la diagnosi precoce dei fattori di rischio cardiovascolare con il riconoscimento dei soggetti ad alto rischio, successiva modifica degli stili di vita e attivazione di interventi trasversali, integrati con i percorsi terapeutico-assistenziali di presa in carico, per prevenire o ritardare l'insorgenza delle complicanze più gravi. L'identificazione precoce dei soggetti in condizioni di rischio aumentato per MCV o che, in assenza di sintomatologia evidente, ne siano già affetti e la loro conseguente presa in carico da parte del sistema sanitario è essenziale per la riduzione del rischio di mortalità e disabilità evitabili nel breve-medio termine. Nell'ambito della prevenzione cardiovascolare primaria in Italia, per la stima del rischio cardiovascolare a 10 anni, vengono utilizzate le carte e il punteggio individuale del Progetto CUORE[15] compatibili con il punteggio SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) per la mortalità, promosso dalla Società Europea di Cardiologia, avendo cura di considerare l'alto rischio SCORE (≥5%) equivalente all'alto rischio CUORE (≥20%), quando vi si fa riferimento nelle linee guida europee sulla prevenzione delle MCV.

Le attuali linee guida delle società scientifiche internazionali più qualificate concludono circa la necessità di un approccio integrato che preveda l'impiego di tutte e due le strategie[16]. È evidente che, nonostante gli individui ad alto rischio cardiovascolare possano trarre maggior beneficio dalle misure preventive, gli eventi e i decessi dovuti a MCV si verificano più frequentemente nello strato di popolazione a basso o medio rischio, semplicemente per il fatto che questi ultimi soggetti rappresentano numericamente la stragrande maggioranza della popolazione[16] (Figura 7).

Quando si parla di strategia di prevenzione "di popolazione", la programmazione di azioni volte alla promozione di stili di vita corretti su larga scala nelle politiche globali, nazionali e comunitarie sembra ancora difficile, in particolare nei paesi cosiddetti in via di sviluppo. La maggior parte degli studi che hanno valutato l'efficacia della prevenzione cardiovascolare forniscono evidenze basate sulla ricerca clinica o su approcci di simulazione, mentre i dati di efficacia derivati da studi clinici randomizzati sono relativamente scarsi. Per esempio, gli effetti di una determinata misura dietetica sugli eventi cardiovascolari sono ancora definiti in modo incompleto. Inoltre, il bilancio tra costi ed efficacia di ogni strategia è estremamente influenzato dai parametri di riferimento, quali l'età target del-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

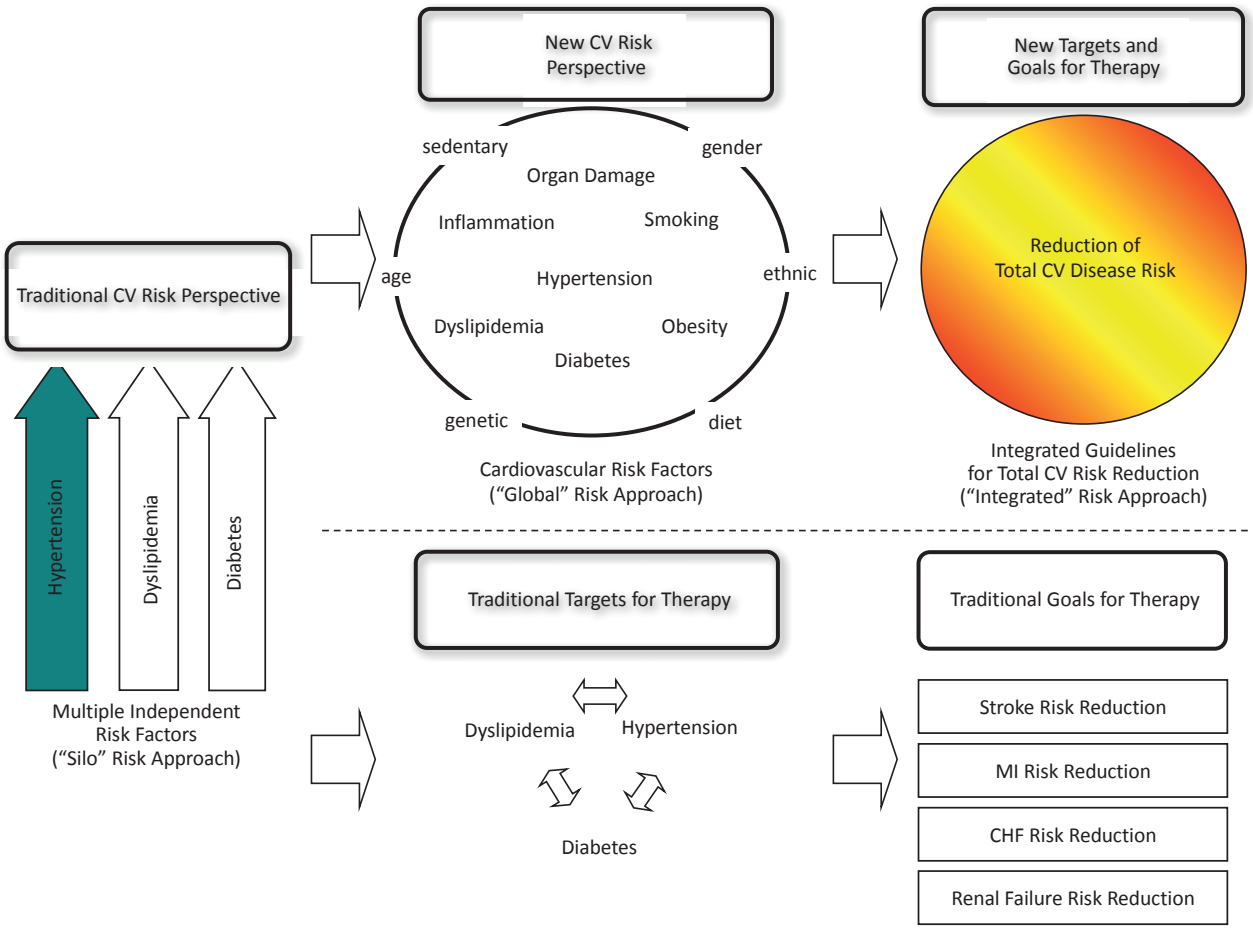


Figura 5. Prevenzione cardiovascolare integrata.
Modificata da Volpe et al.[14].

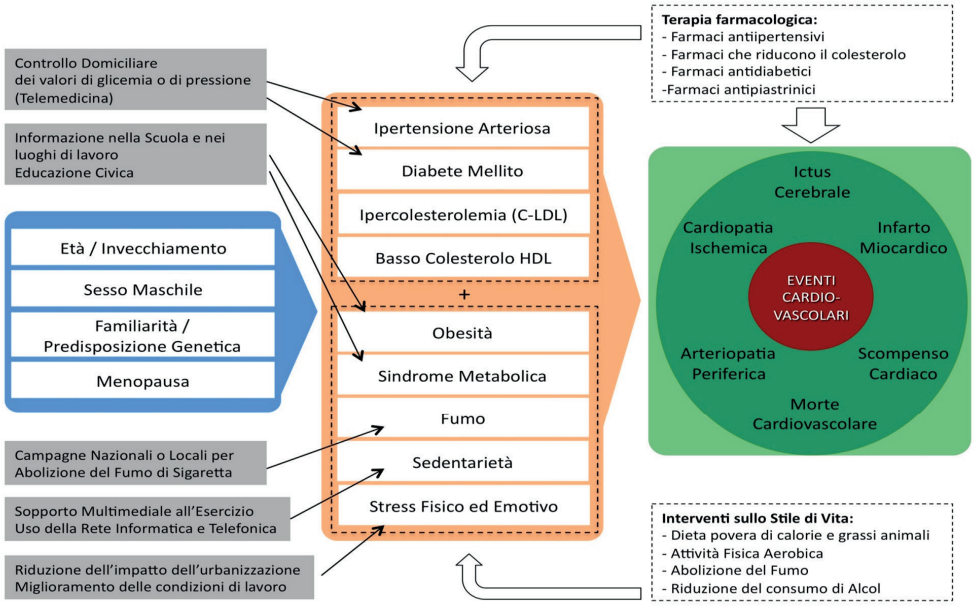
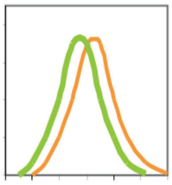


Figura 6. Possibili interventi farmacologici e non farmacologici per il trattamento e il controllo delle malattie cardiovascolari.
C-LDL, colesterolo LDL.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53



DISTRIBUZIONE NELLA POPOLAZIONE

FATTORI DI RISCHIO

"DI POPOLAZIONE"

Approccio alla Salute Pubblica

Rivolto alla popolazione generale

Creare ambiente che promuova i comportamenti sani (tassazione, incentivi ecc)

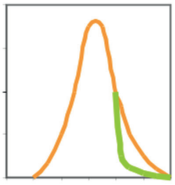
Si compone di piccole modifiche in comportamenti o caratteristiche largamente diffusi

Piccolo effetto sull'individuo, grande impatto sulla popolazione

"Economico"

Operazione "radicale" di prevenire le cause scatenanti le MCV

DISTRIBUZIONE NELLA POPOLAZIONE



FATTORI DI RISCHIO

"ALTO RISCHIO"

Identificazione preliminare degli individui ad alto rischio (SCORE >5%; FRS >20%; CUORE >20%)

Rivolta ad individui singoli

Grande effetto nei singoli pazienti

Prevede lo screening e il trattamento dei FR

Operazione "rescue" di regressione dei FR

Figura 7. Strategie di prevenzione a confronto.
FR, fattori di rischio; FRS, Framingham Risk Score; MCV, malattie cardiovascolari.

la popolazione, il rischio cardiovascolare globale della popolazione e il costo degli interventi; pertanto, i risultati ottenuti in un paese possono non essere generalizzabili a un altro[17].

Gli interventi sullo stile di vita sono attrattivi in quanto favoriscono politiche sanitarie di mantenimento del benessere, non implicano l'assunzione di sostanze farmacologiche e sono a basso costo, semplici e sicuri. Tuttavia, le campagne per modificare gli stili di vita individuali sono complesse, richiedono interventi impegnativi estesi e ripetuti nel tempo e, fatta eccezione per la lotta al fumo di sigaretta, hanno avuto sinora un impatto modesto e spesso hanno portato a vantaggi marginali nel ridurre gli eventi delle MCV. L'approccio di popolazione è caratterizzato dal cosiddetto "paradosso della prevenzione" ovvero "una misura che porta grandi benefici alla comunità ma offre poco a ciascun individuo partecipante"[18].

Negli ultimi 30 anni, oltre la metà della riduzione della mortalità cardiovascolare è stata determinata dai cambiamenti nei livelli dei fattori di rischio nella popolazione, in particolare una diminuzione della colesterolemia, dei valori pressori e dell'abitudine al fumo (Figura 8)[13,19,20]. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, i cambiamenti delle politiche sanitarie e ambientali, se attuati a livello globale, potrebbero determinare una sostanziale riduzione delle MCV a fronte di un investimento annuale pro-capite inferiore ad 1US$[12]. In un report del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) è stato stimato che l'attuazione nel Regno Unito di un programma volto a ridurre dell'1% il rischio cardiovascolare nella popolazione consentirebbe di prevenire 25 000 casi di MCV con un risparmio di 40 milioni di euro l'anno[16].

Dati a supporto di un approccio preventivo di popolazione basato sulla correzione dello stile di vita sono stati proposti da Rasmussen-Torvik et al.[21]. L'aderenza ai sette fattori di salute ideali definiti negli obiettivi dell'American Heart Association – ovvero cessazione del fumo, attività fisica regolare, riduzione dell'obesità, alimentazione corretta, normali livelli di colesterolo totale, pressione arteriosa e glicemia – sarebbe infatti associata anche alla riduzione dell'incidenza del cancro. Sembra quindi ragionevole che gli interventi mirati a un corretto stile di vita su larga scala possano essere efficaci nella riduzione del rischio cardiovascolare tanto che del rischio di cancro (rischio globale)[22].

Lo sviluppo delle strategie di prevenzione individuale, giunta finanche al punto di essere collocata su un piano di efficacia maggiore delle strategie di popolazione, si è realizzato negli ultimi decenni con lo studio sistematico, soprattutto attraverso i vasti studi di intervento volti a ridurre i fattori di rischio determinando gli effetti su eventi cardiovascolari e mortalità.

Per lungo tempo la strategia "di popolazione" è stata considerata più economica rispetto all'approccio "ad alto rischio", e i due sistemi sono stati considerati sostanzialmente alternativi. Dopo l'introduzione di farmaci altamente efficaci per ridurre i livelli dei lipidi e della pressione arteriosa e la riduzione dei costi e il facile accesso a questa categoria di farmaci, la strategia di prevenzione "ad alto rischio" è diventata meno sofisticata e più ampiamente adottata. Tuttavia la strategia individuale "ad alto rischio" deve essere adottata capillarmente per avere un impatto generale sensibile, il che significa uno screening adeguato e l'adesione completa alla terapia da parte degli individui ad alto rischio. Nella pratica clinica, questo non sempre si verifica e il ruolo della medicina "anticipatoria" appare ancora oggi poco sviluppato[23].

D'altra parte, la strategia preventiva volta al singolo individuo e basata sulla stima del rischio individuale si è recentemente arricchita di nuovi elementi. In primis, la corretta definizione dei soggetti ad alto rischio. Alla luce dell'aumento dell'aspettativa di vita, la stima a 10 anni del rischio cardiovascolare sembra limitante, tuttavia non esistono evidenze che documentino un beneficio della terapia preventiva protratta indefinitamente (es. con antipertensivi o ipolipemizzanti) nei soggetti giovani che presentano un rischio a breve termine basso, ma un rischio proiettato nel tempo elevato. Le attuali linee guida della prevenzione cardiovascolare prodotte dalla Società Europea di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

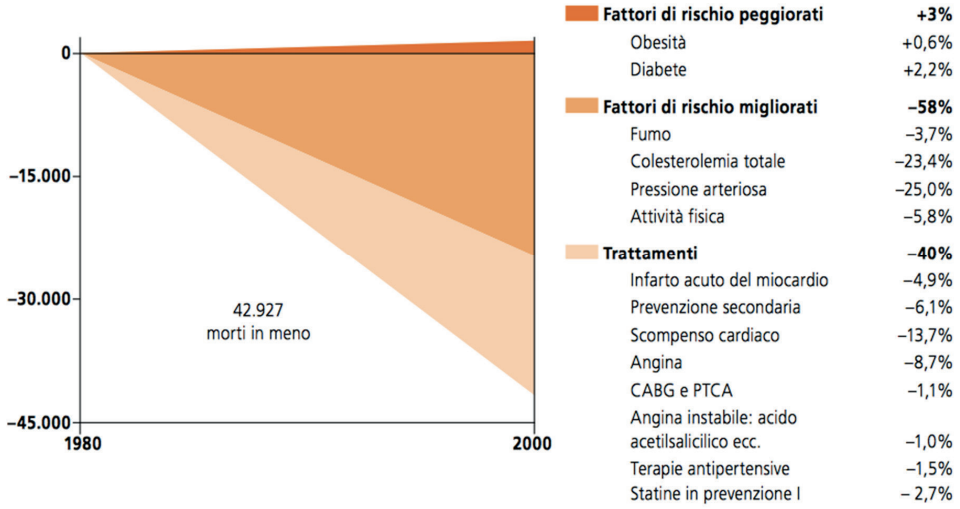


Figura 8. Spiegazione della diminuzione di decessi per cardiopatia coronarica in Italia tra il 1980 e il 2000. CABG, bypass aorto-coronarico; PTCA, angioplastica coronarica.
Dati tratti da Palmieri et al.[13].

Cardiologia non raccomandano ancora di basare sul rischio "lifetime" decisioni terapeutiche. D'altra parte, questa stima può rivelarsi uno strumento utile nella pratica clinica nel comunicare ai soggetti più giovani che, pur presentando elevati livelli dei fattori di rischio cardiovascolare, hanno un basso rischio assoluto di eventi cardiovascolari a 10 anni[16].

L'analisi dei fattori di rischio cardiovascolari tradizionali, largamente diffusa nella pratica clinica grazie ai calcolatori del rischio e allo sviluppo di algoritmi sempre più affidabili, da origine a classi di rischio diverse all'interno delle quali i singoli individui possono non giovarsi allo stesso modo dei diversi interventi di prevenzione[16]. Per esempio, uno studio pubblicato nel 2015 ha concluso che le indicazioni statunitensi per l'inizio di terapia con statine nei pazienti affetti da dislipidemia sarebbero molto migliorate dall'utilizzo di soglie di rischio cardiovascolare specifiche per sesso ed età rispetto a quelle tradizionali che stimano il rischio a 10 anni[24] in un'ottica di medicina di "precisione", non ancora praticabile su larga scala nella prevenzione delle MCV, ma realizzabile in un futuro non lontano.

CONCLUSIONI

Le strategie di prevenzione delle MCV devono essere considerate come un sistema complesso ed integrato di interventi volti alla prevenzione dello sviluppo dei fattori di rischio cardiovascolare, al controllo dei livelli dei principali fattori di rischio cardiovascolare nei soggetti in trattamento farmacologico e alla riduzione delle ospedalizzazioni nei pazienti affetti da MCV croniche.

Take home messages

- Gli interventi di prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari mirano a ridurre la morbi-mortalità, promuovendo l'adozione di stili di vita e ambienti salutari a livello di popolazione e individuale.
- La strategia di popolazione implica un approccio integrato con il coinvolgimento di diversi protagonisti dei processi che regolano la gestione dello stato di salute ("empowerment" di comunità).
- La strategia individuale prevede l'identificazione precoce dei soggetti ad alto rischio cardiovascolare.
- Le carte del rischio attualmente disponibili (Progetto CUORE in Italia, sistema SCORE in Europa) consentono di stimare il rischio cardiovascolare a 10 anni.
- L'approccio di prevenzione cardiovascolare incentrato sul trattamento dei singoli fattori di rischio va superato, promuovendo un approccio basato sulla gestione integrata e multidisciplinare del rischio cardiovascolare totale.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

3. Fattori di rischio cardiovascolare e impatto sugli eventi cardiovascolari

Damiano Rizzoni, Giuliano Tocci

G Ital Cardiol 2018;19(2 Suppl 1):12S-13S

INTRODUZIONE

I fattori di rischio cardiovascolare sono condizioni cliniche che determinano un'aumentata suscettibilità a sviluppare eventi cardiovascolari maggiori, come infarto acuto del miocardio, cardiopatia ischemica, ictus cerebrale, scompenso cardiaco congestizio, insufficienza renale di grado terminale e morte per cause cardiovascolari. Tale rischio viene definito come la probabilità di avere uno degli eventi cardiovascolari sopraindicati in un periodo di tempo compreso tra 5-10 anni successivi rispetto ad un soggetto con le stesse caratteristiche, ma senza la presenza di fattori di rischio.

DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE

I fattori di rischio cardiovascolare cosiddetti "tradizionali" sono l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia, il diabete mellito, il fumo di sigaretta, la familiarità per malattie cardiovascolari (MCV), l'età avanzata (al di sopra di 65 anni) e il sesso maschile[16,25,26]. La presenza di uno o più di questi fattori di rischio è in grado di predire oltre il 90% degli eventi cardiovascolari maggiori[27] (Tabella 1).

Oltre questi fattori, sono riconosciuti altri fattori di rischio cosiddetti "non convenzionali", tra cui l'obesità, la circonferenza addominale, la sedentarietà, lo stress emotivo e/o fisico, l'ipertrigliceridemia, i bassi valori di colesterolo HDL, la sindrome metabolica, l'aumento dei valori di apolipoproteine, di acido urico, di proteina C-reattiva e di altri marcatori dell'infiammazione[28-30]. La presenza di uno o più di questi fattori di rischio è in grado di definire ulteriormente il profilo di rischio cardiovascolare del singolo individuo e, quindi, consentire un tempestivo riconoscimento dei pazienti a maggior rischio di sviluppare eventi cardiovascolari maggiori[31,32].

Tabella 1. Fattori di rischio.

Modificabili		Non modificabili
Maggiori	**Minori o non convenzionali**	
• Pressione arteriosa sistolica • Colesterolo totale • Diabete mellito • Fumo di sigaretta	• Pressione arteriosa diastolica • Colesterolo HDL • Trigliceridi • Sindrome metabolica • Obesità addominale • Sedentarietà • Stresso emotivo e/o fisico • Iperuricemia • Indici di flogosi	• Età • Sesso • Etnia • Familiarità per malattie cardiovascolari

I fattori di rischio cardiovascolare possono anche essere distinti in modificabili (ipertensione, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, glicemia, marcatori dell'infiammazione) e non modificabili (età, sesso, etnia, familiarità per MCV). Tale distinzione è di fondamentale importanza per pianificare interventi educazionali e terapeutici volti alla prevenzione dello sviluppo oppure alla correzione dei fattori di rischio cardiovascolare modificabili, al fine di ridurre la suscettibilità allo sviluppo di MCV[23,33].

Occorre, peraltro, precisare che il sesso femminile rappresenta un fattore di protezione delle MCV fino alla menopausa, correlato ad un rischio di eventi cardiovascolari maggiori comparabile a quello dei soggetti di sesso maschile dopo la menopausa.

I fattori di rischio cardiovascolare si presentano solo raramente in modo isolato, essendo molto più frequentemente associati nello stesso individuo. La coesistenza di più fattori di rischio cardiovascolare nello stesso individuo ha un effetto non soltanto additivo ma moltiplicativo sul rischio di sviluppare eventi cardiovascolari maggiori[34]. Questo implica che gli interventi di prevenzione cardiovascolare dovrebbero sempre essere di tipo integrato e multidisciplinare, poiché la riduzione dei valori di un singolo fattore di rischio ha sempre un impatto limitato sulla riduzione del rischio di complicanze cardiovascolari e cerebrovascolari.

In alcune condizioni cliniche, come ad esempio l'ipertensione arteriosa e il diabete mellito, alcuni indicatori di danno d'organo, quali l'incremento di massa ventricolare sinistra, le alterazioni morfologiche a carico del microcircolo e delle arterie carotidi, l'alterata distensibilità arteriosa e le alterazioni della funzione renale (es. presenza di microalbuminuria o di proteinuria) possono fornire ulteriori informazioni utili per una corretta stratificazione del rischio cardiovascolare globale nel singolo individuo[35]. Sebbene la disponibilità nella pratica clinica e il significato prognostico di questi indicatori siano peraltro assai variabili (Tabella 2), le linee guida più recenti per la gestione clinica di tali condizioni raccomandano di eseguire sempre la ricerca di tali marcatori di danno d'organo, oltre che dei fattori di rischio cardiovascolare tradizionali e non convenzionali, al fine di definire correttamente l'iter diagnostico e personalizzare l'intervento terapeutico nel singolo paziente[25,26].

CRITERI DIAGNOSTICI E VALORI DI RIFERIMENTO

I valori di riferimento per stabilire la presenza/assenza dei fattori di rischio cardiovascolare tradizionali sono gli stessi appli-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

Tabella 2. Marcatori di danno d'organo.

	Valore predittivo	Disponibilità	Riproducibilità	Costo-efficacia
Misure convenzionali				
Elettrocardiogramma	+++	++++	++++	++++
Ecocardiografia con Doppler	++++	+++	+++	+++
Velocità di filtrazione glomerulare stimata	+++	++++	++++	++++
Microalbuminuria	+++	++++	++	++++
Ispessimento mio-intimale e placche	+++	+++	+++	+++
Rigidità arteriosa (velocità dell'onda di polso)	+++	++	+++	+++
Indice caviglia-braccio	+++	+++	+++	+++
Esame del fondo oculare	+++	++++	++	+++
Misure addizionali				
Quantificazione del calcio coronarico	++	+	+++	+
Disfunzione endoteliale	++	+	+	+
Lacune cerebrali/lesioni della materia bianca	++	+	+++	+
Risonanza magnetica cardiaca	++	+	+++	++

Tabella 3. Valori di riferimento per stabilire la presenza/assenza dei fattori di rischio cardiovascolare.

Fattore di rischio cardiovascolare	Valore limite
Pressione arteriosa	≥140/90 mmHg
Colesterolo totale	≥190-200 mg/dl
Colesterolo LDL	≥115-130 mg/dl
Colesterolo HDL	<40 mg/dl negli uomini; <50 mg/dl nelle donne
Trigliceridi	≥150 mg/dl
Glucosio	≥126 mg/dl
Indice di massa corporea	≥25 kg/m^2
Circonferenza addominale	≥102 cm negli uomini; ≥88 cm nelle donne

cati per la definizione delle rispettive patologie, come illustrato nella Tabella 3.

Occorre, peraltro, precisare che alcuni documenti di linee guida e raccomandazioni pratiche suggeriscono valori di riferimento più bassi nei pazienti che presentano più fattori di rischio cardiovascolare e metabolici, proprio in considerazione dell'effetto moltiplicativo della loro associazione sul rischio di complicanze cardiovascolari e cerebrovascolari. Inoltre, tali valori di riferimento non devono essere confusi con gli obiettivi terapeutici da raggiungere per mezzo del trattamento farmacologico, dal momento che essi possono variare anche notevolmente a seconda del profilo di rischio cardiovascolare globale del singolo individuo.

CONCLUSIONI

I fattori di rischio cardiovascolare sono molto frequenti nella popolazione generale adulta e soprattutto in determinate categorie di soggetti, come ad esempio gli anziani. Essi determinano un aumentato rischio di sviluppare complicanze cardiovascolari e cerebrovascolari e il loro effetto è moltiplicativo, quando più fattori sono presenti nello stesso individuo. Il precoce riconoscimento e il corretto inquadramento clinico dei fattori di rischio cardiovascolare non solo contribuisce a definire correttamente il profilo di rischio cardiovascolare globale del singolo individuo, ma anche ad implementare interventi educazionali e strategie terapeutiche (farmacologiche e non farmacologiche) volte alla riduzione dei livelli dei singoli fattori, alla riduzione della loro interazione reciproca e alla riduzione del rischio di sviluppare eventi cardiovascolari maggiori.

Take home messages

- I fattori di rischio cardiovascolare, classificati in modificabili e non modificabili, determinano la suscettibilità individuale a sviluppare malattie cardiovascolari.
- Spesso plurimi fattori di rischio coesistono nello stesso soggetto e hanno un effetto moltiplicativo sul rischio di andare incontro ad un primo evento cardiovascolare.
- Ai fini di una corretta stratificazione del rischio cardiovascolare globale nel singolo individuo, alcuni marcatori di danno d'organo (es. aumento dello spessore delle pareti cardiache, alterazioni della parete vasale a livello delle arterie carotidi o alterazioni della funzione renale) forniscono utili informazioni aggiuntive.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

4. Andamento dei fattori di rischio cardiovascolari e metabolici in Italia

Claudio Ferri, Roberto Volpe

G Ital Cardiol 2018;19(2 Suppl 1):14S-18S

INTRODUZIONE

Nella popolazione di età compresa tra 35-74 anni, la prevalenza dei principali fattori di rischio cardiovascolare ha mostrato notevoli variazioni rispetto ad un decennio fa, sia nella maschile che nella femminile[36-40]. Per tale motivo, descrivere l'andamento temporale dei principali fattori di rischio cardiovascolare, oltre al dato puramente statistico-epidemiologico, appare utile per identificare quelle aree in cui è necessario intervenire in maniera più decisa al fine di ottenere una migliore prevenzione cardiovascolare.

IPERCOLESTEROLEMIA

Nel periodo 2008-2012, il valore medio del colesterolo totale e del colesterolo LDL, rispetto al periodo 1998-2002, è aumentato sia negli uomini che nelle donne (Tabella 4) e con essi la prevalenza dell'ipercolesterolemia totale ed LDL (Tabella 5), definendo ipercolesterolemici i soggetti con valore di colesterolemia totale ≥240 mg/dl o in trattamento farmacologico, e definendo con colesterolemia LDL elevata le persone con valori ≥115 mg/dl[38].

I soggetti affetti da ipercolesterolemia sono stati poi definiti "ipercolesterolemici non consapevoli" se nessun medico li aveva informati circa i valori elevati di colesterolo, "non in trattamento" se, pur essendo consapevoli di avere valori elevati di colesterolo, non erano in trattamento farmacologico, "in trattamento non adeguato" se, nonostante la terapia farmacologica, avevano valori ≥240 mg/dl, "in trattamento adeguato" se, grazie al trattamento farmacologico, raggiungevano valori <240 mg/dl (Tabella 6). Dai dati emerge chiaramente che lo stato di controllo dell'ipercolesterolemia, seppur nettamente migliorato nel decennio, rimane ancora insufficiente e inadeguato, con una differenza di genere a sfavore delle donne. Per questi motivi, negli ultimi anni diverse società scientifiche, tra cui la Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC), la Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA) e lo European Heart Network (EHN), si sono posti l'obiettivo di migliorare il livello di consapevolezza, la diagnosi e il controllo dei livelli di colesterolo nella popolazione italiana.

Tabella 4. Andamento dei valori di colesterolo totale e LDL (mg/dl) nella popolazione maschile e femminile italiana. Età 35-74 anni.

	1998-2002	2008-2012	Δ%
Popolazione maschile			
Colesterolo totale medio	205	211	+2.9
Colesterolo LDL medio	128	133	+3.9
Popolazione femminile			
Colesterolo totale medio	207	217	+4.8
Colesterolo LDL medio	126	134	+9.5

Tabella 5. Prevalenza di ipercolesterolemia nella popolazione maschile e femminile italiana (%). Età 35-74 anni.

	1998-2002	2008-2012	Δ%
Popolazione maschile			
Colesterolo totale ≥240 mg/dl	20.8	34.3	+13.5
Colesterolo LDL ≥115 mg/dl	63.4	68.0	+7.3
Popolazione femminile			
Colesterolo totale ≥240 mg/dl	34.3	36.6	+6.7
Colesterolo LDL ≥115 mg/dl	60.9	67.3	+10.5

GLICEMIA E DIABETE

Nel periodo 2008-2012, il valore medio della glicemia, rispetto al periodo 1998-2002, è risultato immodificato sia negli uomini (101 mg/dl) che nelle donne (94 mg/dl)[38]. Variazioni minime, invece, si sono registrate per la prevalenza di iperglicemia e diabete. Se nei soggetti con iperglicemia, vale a dire quelle persone con valore di glicemia a digiuno compresa tra

Tabella 6. Uomini e donne con ipercolesterolemia, stato di consapevolezza e di controllo (%). Età 35-74 anni.

	1998-2002	2008-2012	Δ%
Uomini			
Non consapevoli	38.4	39.2	+2.1
Consapevoli non trattati	42.6	32.8	–23.0
Non adeguatamente trattati	5.5	4.0	–27.3
Adeguatamente trattati	13.5	24.0	+77.8
Donne			
Non consapevoli	42.5	42.1	–0.9
Consapevoli non trattate	41.6	37.3	–10.3
Non adeguatamente trattate	6.3	3.4	–46.0
Adeguatamente trattate	9.6	17.2	+79.2

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

Tabella 7. Prevalenza di iperglicemia e diabete nella popolazione maschile e femminile italiana (%). Età 35-74 anni.

	1998-2002	2008-2012	Δ%
Popolazione maschile			
Glicemia ≥110–≤125 mg/dl	9.9	10.8	+9.1
Glicemia ≥126 mg/dl	11.4	11.2	–1.8
Popolazione femminile			
Glicemia ≥110–≤125 mg/dl	5.2	5.3	+1.9
Glicemia ≥126 mg/dl	7.8	7.6	–2.6

Tabella 8. Uomini e donne con diabete, stato di consapevolezza e di controllo (%). Età 35-74 anni.

	1998-2002	2008-2012	Δ%
Uomini			
Non consapevoli	45.3	40.6	–10.4
Consapevoli non trattati	26.5	18.7	–29.4
Non adeguatamente trattati	20.3	28.0	+37.9
Adeguatamente trattati	7.9	12.7	+60.8
Donne			
Non consapevoli	29.2	29.7	+1.7
Consapevoli non trattate	36.6	28.3	–22.7
Non adeguatamente trattate	22.9	21.2	–7.4
Adeguatamente trattate	11.3	20.8	+84.1

Tabella 9. Prevalenza di sindrome metabolica nella popolazione italiana (%). Età 35-74 anni.

	1998-2002	2008-2012	Δ%
Uomini	29.2	23.5	–19.5
Donne	29.6	18.5	–37.5

110 e 125 mg/dl e non in trattamento con farmaci ipoglicemizzanti, la prevalenza è lievemente peggiorata, sia negli uomini che nelle donne, nelle persone diabetiche, vale a dire persone con pregressa diagnosi clinica di tale patologia o con glicemia a digiuno ≥126 mg/dl o in trattamento con farmaci ipoglicemizzanti, la prevalenza è invece lievemente migliorata[38] (Tabella 7). Da questi dati emerge che sia i valori medi di glicemia, che la prevalenza di iperglicemia a digiuno e diabete, sono sempre maggiori negli uomini rispetto alle donne.

I soggetti affetti da diabete sono stati poi definiti "non consapevoli" se nessun medico li aveva informati che avevano valori elevati di glicemia, "non in trattamento" se, pur essendo consapevoli di avere valori elevati di glicemia, non erano in trattamento farmacologico, "in trattamento non adeguato" se, nonostante la terapia farmacologica, avevano valori ≥126 mg/dl, "in trattamento adeguato" se, grazie al trattamento farmacologico, raggiungevano valori <126 mg/dl (Tabella 8). Da questi dati emerge che lo stato del controllo del diabete ha avuto un certo miglioramento, con un risultato migliore nelle donne rispetto agli uomini. Quindi, in modo dissimile rispetto all'ipercolesterolemia, la differenza di genere per il diabete è a sfavore degli uomini.

SINDROME METABOLICA

In entrambi i generi nettamente migliorata è risultata la prevalenza di sindrome metabolica, per la cui diagnosi sono stati adottati i criteri dell'Adult Treatment Panel III che prevedono la presenza di almeno tre delle condizioni caratterizzate da obesità addominale, iperglicemia, ipertrigliceridemia, basso colesterolo HDL e pressione arteriosa ≥130/85 mmHg[38] (Tabella 9).

Al pari dell'iperglicemia e del diabete, la prevalenza di sindrome metabolica è maggiore negli uomini.

OBESITÀ

Nel periodo 2008-2012, il valore medio dell'indice di massa corporea (IMC), rispetto al periodo 1998-2002, è aumentato sia negli uomini che nelle donne (da 26 a 27 kg/m^2) e con essi la prevalenza dell'obesità (IMC ≥30 kg/m^2), soprattutto negli uomini, ma anche nelle donne[38] (Tabella 10).

Tabella 10. Uomini e donne, indice di massa corporea (IMC) (%). Età 35-74 anni.

	1998-2002	2008-2012	Δ%
Uomini			
Sottopeso (IMC <18.5 kg/m^2)	0.6	0.2	–66.7
Normopeso (IMC 18.5-24.9 kg/m^2)	32.2	27.8	–13.7
Sovrappeso (IMC 25-29.9 kg/m^2)	49.7	47.5	–4.4
Obesi (IMC ≥30 kg/m^2)	17.5	24.5	+40.0
Donne			
Sottopeso (IMC <18.5 kg/m^2)	1.5	1.3	–13.3
Normopeso (IMC 18.5-24.9 kg/m^2)	42.3	42.0	–0.7
Sovrappeso (IMC 25-29.9 kg/m^2)	34.2	31.8	–7.0
Obese (IMC ≥30 kg/m^2)	22.0	24.9	+13.2

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

IPERTENSIONE ARTERIOSA

Un recente studio mostrava i valori indicati in Tabella 11 per prevalenza, consapevolezza e controllo dell'ipertensione arteriosa in Italia[41]. Il dato, ottenuto in una popolazione non perfettamente rappresentativa della realtà italiana globalmente intesa, era comunque ben indicativo del livello relativamente modesto di consapevolezza ed efficace trattamento nella popolazione italiana con ipertensione arteriosa[42].

In evoluzione positiva rispetto a quanto sopra riportato, usando la giornata mondiale dell'ipertensione arteriosa che si ripete il 17 maggio di ogni anno in tutta Italia, è stato possibile osservare come nel 2014 la prevalenza dell'ipertensione arteriosa non abbia subito sostanziali modificazioni, in presenza però di un consistente incremento dei pazienti trattati ed in buon controllo pressorio (57.6%)[41,43] (Figura 9).

L'andamento comunque non soddisfacente del rischio cardiovascolare globale della popolazione italiana, particolarmente di quella ipertesa, era però rilevato dalla successiva disamina della giornata mondiale del 2015, in cui in 8657 individui valutati (43% donne, età media 56.68 ± 16 anni) il rischio cardiovascolare globale appariva essere, suddividendo la popolazione studiata in tre fasce di età (40-49, 50-59 e 60-69 anni), basso nel 62.4%, 18.0% e 0%; moderato nel 26.0%, 66.0% e 62.5%; alto o molto alto nell'11.6%, 16% e 37.4%, rispettivamente. Considerando che, in tutti gli studi[44,45] e nel Progetto CUORE[38] quasi la metà degli adulti italiani di sesso maschile e oltre un terzo degli adulti italiani di sesso femminile sono affetti da ipertensione arteriosa (Figura 10), il consistente miglioramento del livello di buon controllo dell'ipertensione arteriosa non può essere certo considerato come consolante.

FUMO DI SIGARETTA

La prevalenza di "fumatori correnti" in Italia ha mostrato, nella decade precedente, un certo miglioramento. Il dato, tuttavia, è tutt'altro che da considerarsi come confortante. Nel 2003, infatti, è entrata in vigore la cosiddetta legge antifumo, che vieta di fumare nei locali pubblici. Malgrado questo, la percentuale di uomini fumatori è scesa – nella disamina del Progetto CUORE – solo dell'8.5% (dal 32.3% al 23.8%), mentre quella delle donne fumatrici appena del 2.4% (dal 22.5% al 20.1%)[38]. Restando al fumo attivo, i dati del Progetto CUORE sono stati confermati anche da una indagine demoscopica effettuata dall'agenzia Doxa per conto dell'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri[39]. Grazie a tale indagine, è stato possibile confermare come gli italiani fumatori si siano ridotti assai poco dal 2001 al 2016 (dal 34.8% al 27.3%), in questo imitati (in peggio) dalle fumatrici (che si sono ridotte dal 23.6% al 17.2%). Il numero medio di sigarette fumato al giorno dal singolo individuo è rimasto invariato (Figura 11).

Questo, ovviamente, indica come chi ha persistito nel fumare in Italia non abbia ridotto la quantità di sigarette fumate e, ne consegue, il livello di danno auto-indotto. In aggiunta, l'età media dei fumatori sembra progressivamente spostarsi

Tabella 11. Ipertensione arteriosa in Italia (%). Età 35-74 anni.

	Consapevolezza	Trattamento	Controllo	Controllo in terapia
Totale	51.8	32.0	9.0	28.1
Uomini	46.4	26.7	6.0	22.5
Donne	75.2	37.3	12.0	32.9

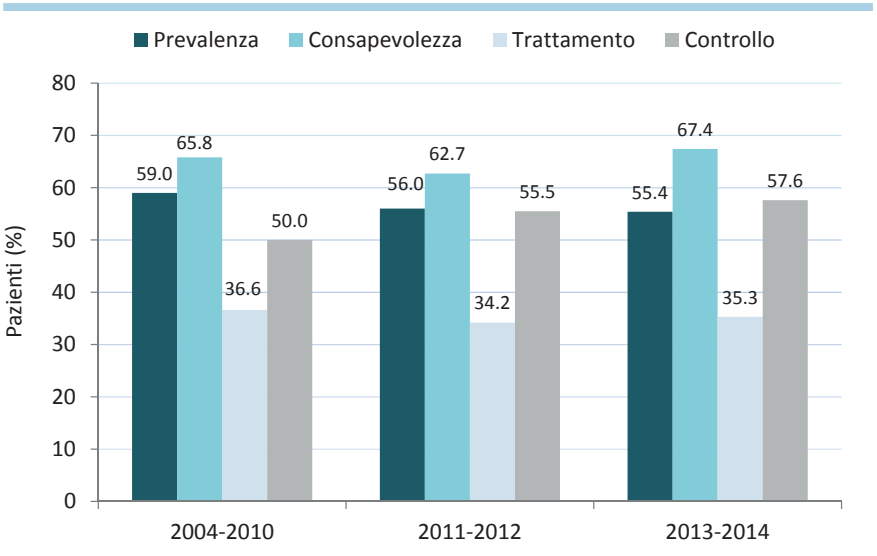


Figura 9. Variazioni di prevalenza, consapevolezza, trattamento e controllo dell'ipertensione arteriosa in Italia.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

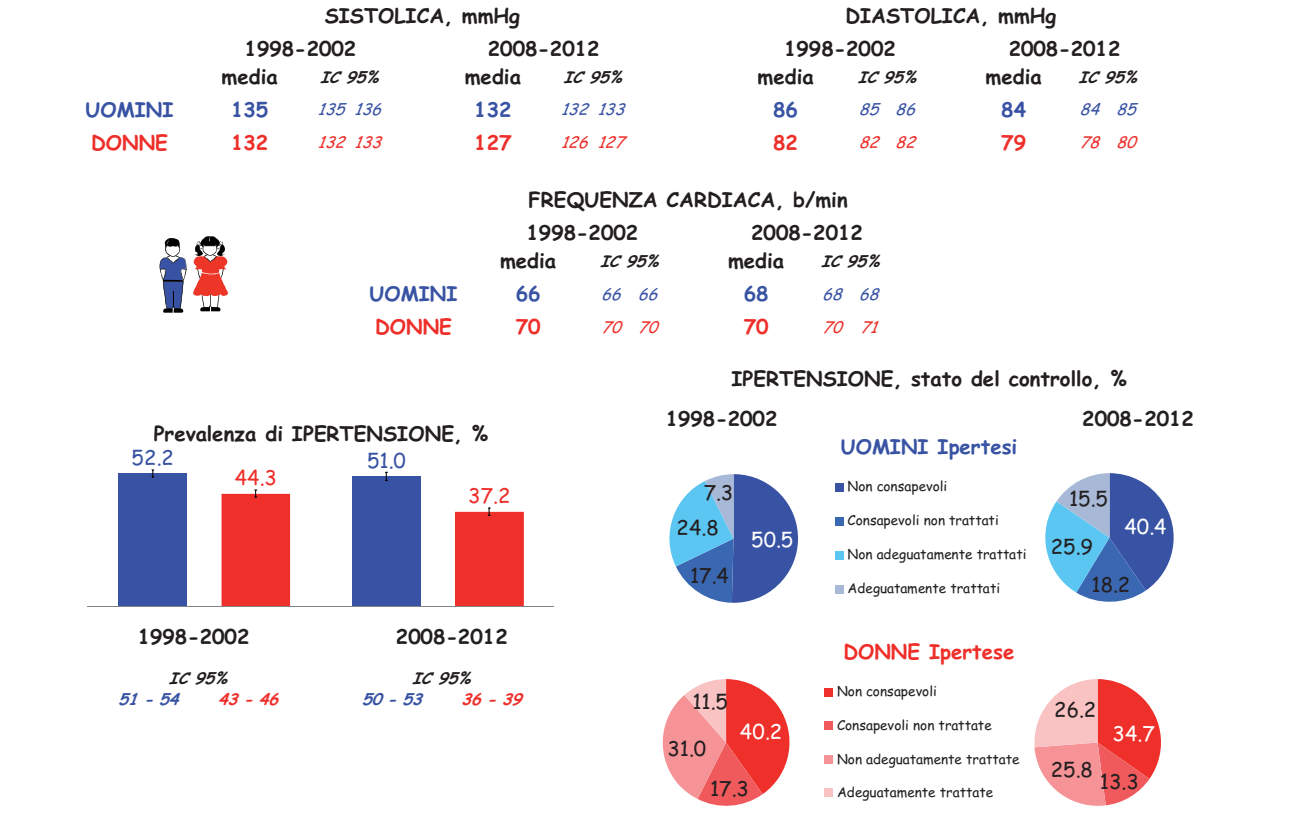


Figura 10. Pressione arteriosa in Italia: confronto tra 1998-2002 e 2008-2012. Età 35-74 anni.
Riprodotta con permesso da Giampaoli e Vanuzzo[36].

verso la fascia più giovane. Infatti, nel 2016 il 22.0% dei fumatori o fumatrici italiani/e aveva tra i 15 ed i 24 anni, mentre il 28.0% un'età compresa tra 25 e 44 anni. In accordo con ciò, l'uso di sigarette "fatte a mano", particolarmente in voga tra i giovani, è aumentato di quasi il 10% nell'arco di nemmeno 10 anni (Figura 12), risultando tale tipo di sigaretta preferita dal 18.6% del campione di fumatori valutato.

Per quanto attiene alla cosiddetta sigaretta elettronica, essa era utilizzata nel 2016 dal 3.9% della popolazione adulta fumatrice. In particolare, sempre nel 2016, sono stati circa 2 milioni le persone che la hanno utilizzata con regolarità (2.3%) oppure in modo occasionale (1.6%). Ben il 77.6% degli utilizzatori di "e-cig" ne ha fatto però un uso combinato con la sigaretta tradizionale, mentre la e-cig più utilizzata è risultata essere quella contenente nicotina (60.8%). Solo

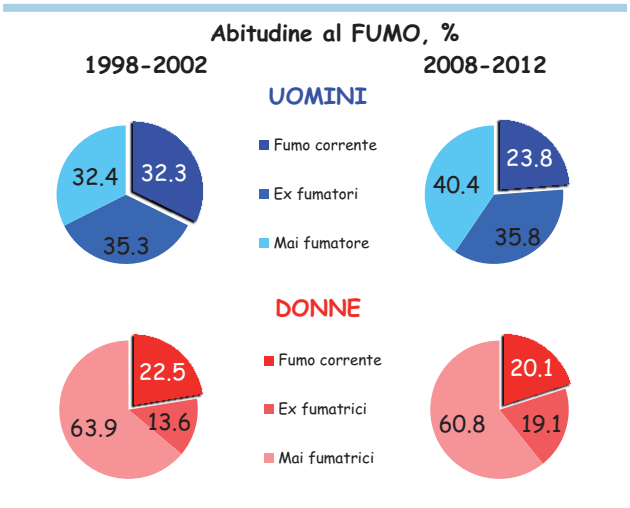


Figura 11. Abitudine al fumo in Italia: confronto tra 1998-2002 e 2009-2012. Età 35-74 anni.
Riprodotta con permesso da Giampaoli e Vanuzzo[36].

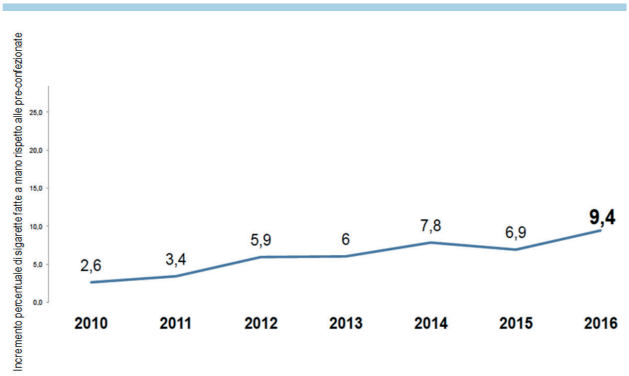


Figura 12. Abitudine al fumo in Italia: incremento percentuale delle sigarette "fatte a mano".

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

il 7.7% degli utilizzatori della e-cig, inoltre, ha dichiarato di aver smesso di fumare grazie a questo presidio (percentuale in decremento rispetto all'anno precedente, quando tale percentuale era pari al 20.1%). Non sono disponibili dati epidemiologici relativi alla sigaretta la cui combustione è ottenuta senza bruciare il tabacco.

SEDENTARIETÀ

Nel periodo 2008-2012, la prevalenza di inattività fisica nel tempo libero, rispetto al periodo 1998-2002, si è ridotta, sia negli uomini che, soprattutto, nelle donne (Tabella 12). Dai risultati emerge che, nonostante una riduzione dell'inattività fisica nel tempo libero, la sedentarietà permane elevata e lo è maggiormente nelle donne (seppur in esse si sia registrata una maggiore riduzione dell'inattività fisica).

Tabella 12. Prevalenza di inattività fisica (%). Età 35-74 anni.

	1998-2002	2008-2012	Δ%
Uomini	34.0	32.3	–5.0
Donne	46.3	41.6	–10.2

Tabella 13. Rischio di malattie cardiovascolari a 10 anni (%). Età 35-74 anni.

	1998-2002	2008-2012	Δ%
Uomini	8.1	7.6	–6.2
Donne	3.2	2.7	–15.6

Tabella 14. Uomini e donne, classi di rischio a 10 anni (%). Età 35-74 anni.

	1998-2002	2008-2012	Δ%
Uomini			
<5%	51.5	53.2	+3.3
5-9.9%	21.2	19.9	–6.1
10-14.9%	11.3	11.6	+2.7
15-19.9	6.4	6.8	+6.3
≥20%	9.6	8.5	–11.5
Donne			
<5%	78.9	82.7	+4.8
5-9.9%	14.0	12.8	–8.6
10-14.9%	4.5	2.8	–37.8
15-19.9	1.8	1.1	–38.9
≥20%	0.8	0.6	–25.0

RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Facendo il confronto tra 1998-2002 e 2008-2012, nei soggetti di età 35-74 anni, il rischio cardiovascolare globale medio a 10 anni, stimato con l'equazione del Progetto CUORE, nonostante l'aumento della colesterolemia media, ma grazie alla riduzione del valore medio della pressione arteriosa e dell'abitudine al fumo (mentre la glicemia è risultata invariata), si è ridotto sia negli uomini che, soprattutto, nelle donne (Tabella 13). Anche la prevalenza dei soggetti a rischio elevato (≥20% a 10 anni) è diminuita sia negli uomini che nelle donne (Tabella 14).

CONCLUSIONI

In generale, i risultati mostrano che, a livello di popolazione, si è registrata una riduzione della prevalenza del fumo e del diabete e una lieve riduzione del valore medio della pressione arteriosa. Al contrario, colesterolemia media e obesità sono aumentati. Pertanto, se è opportuno non abbassare la guardia su tutti i fattori di rischio cardiovascolare, è su ipercolesterolemia e obesità che bisogna maggiormente impegnarsi, sia con interventi comunitari che individuali, a partire dalle modificazioni degli stili di vita.

Take home messages

- Il controllo dell'ipercolesterolemia (definita da una colesterolemia totale ≥240 mg/dl o LDL ≥115 mg/dl) resta subottimale, con un migliore controllo negli uomini rispetto alle donne.
- La prevalenza di diabete ed iperglicemia (definita da una glicemia a digiuno 110-125 mg/dl) risulta leggermente aumentata negli ultimi 20 anni, mantenendosi superiore negli uomini rispetto alle donne.
- La prevalenza di obesità (definita da un indice di massa corporea ≥30 kg/m^2) è aumentata in entrambi i sessi.
- Il controllo dell'ipertensione arteriosa rimane ancora insoddisfacente, sebbene si documenti un miglioramento del livello di consapevolezza di malattia e di controllo dei valori pressori in terapia nel nostro Paese.
- L'abitudine al fumo di sigaretta e la sedentarietà permangono entrambe elevate.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

5.
Valutazione integrata del rischio cardiovascolare globale, carte del rischio e loro impiego nella pratica clinica

Matteo Pirro, Marco Bertolotti

G Ital Cardiol 2018;19(2 Suppl 1):19S-20S

INTRODUZIONE

Nelle ultime decadi, l'identificazione di un numero considerevole di condizioni di rischio cardiovascolare ha reso particolarmente difficoltosa la possibilità di una loro classificazione e, soprattutto, la stratificazione del rischio ad esse associato secondo criteri univoci e standardizzabili.

Studi autoptici condotti in soggetti deceduti per cause non cardiovascolari hanno dimostrato non solo la presenza di strie lipidiche nell'albero arterioso coronarico già nell'età adolescenziale[46], ma anche che la localizzazione delle strie lipidiche e delle placche fibrose nell'albero coronarico, in età più avanzata, era pressoché sovrapponibile a quella di soggetti più giovani, sottolineando una chiara evoluzione temporale morfologica delle lesioni pre-aterosclerotiche. Da ciò la constatazione che anche in soggetti senza evidenza clinica di malattia cardiovascolare si può assistere ad una progressione temporale della malattia aterosclerotica.

L'importanza di identificare i soggetti asintomatici potenzialmente a rischio di un primo evento cardiovascolare è sottolineata anche dall'evidenza che una percentuale rilevante degli infarti del miocardio colpisce soggetti senza precedenti manifestazioni della malattia aterosclerotica[47,48]. Sebbene il carattere di asintomaticità della malattia aterosclerotica nelle sue fasi iniziali pre-cliniche sia un limite all'identificazione dei pazienti a rischio cardiovascolare, tale difficoltà è in parte controbilanciata dal fatto che, in questi stessi soggetti, è frequente riscontrare la presenza di uno o più fattori di rischio pro-aterogeni; è importante sottolineare che la coesistenza di questi fattori di rischio amplifica la probabilità di presentare un evento cardiovascolare. Studi storici quali il Framingham Heart Study[49], NHANES[50], MRFIT[51], INTERHEART[52] e Bogalusa Heart Study[53], hanno effettivamente confermato l'esistenza di una forte interazione sfavorevole tra fattori di rischio cardiovascolare nel favorire lo sviluppo e la progressione della patologia aterosclerotica e degli eventi clinici correlati[48] (Figura 13).

Partendo da questi presupposti si è fatto strada il concetto di rischio cardiovascolare "globale" e sono stati suggeriti numerosi metodi per calcolarlo. Il rischio globale si stima utilizzando equazioni ed algoritmi matematici riprodotti spesso in carte cromatiche e costruiti a partire dai dati prodotti da studi epidemiologici longitudinali (es. valore medio dei fattori di rischio nella popolazione studiata, probabilità della popolazione arruolata nello studio longitudinale di sopravvivere senza la malattia, ecc.). Per essere maggiormente attendibili, queste equazioni/algoritmi dovrebbero essere elaborati partendo dalle stesse popolazioni sulle quali saranno successivamente applicati.

Occorre, peraltro, sottolineare che la stima del rischio ottenuta mediante l'utilizzo di specifiche carte/algoritmi deve essere corretta sulla base dell'esposizione del singolo paziente a condizioni di rischio aggiuntive (cosiddetti eventi qualificanti, quali familiarità per eventi cardiovascolari in età precoce, malattie autoimmuni, calcio coronarico quantificato mediante tomografia computerizzata, ecc.) (Tabella 15).

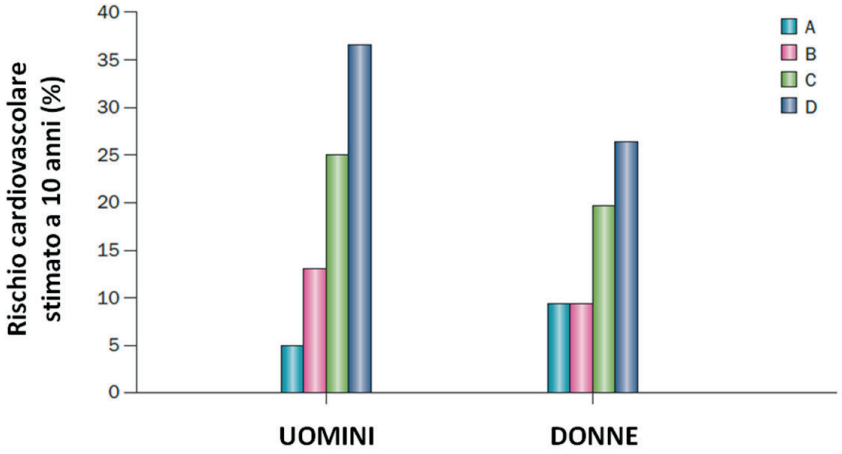
STRUMENTI PER LA STIMA DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Le principali equazioni/algoritmi per la stima del rischio cardiovascolare oggi proposti nei diversi paesi sono i seguenti: Framingham Risk Score[54] e Pooled Cohort Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Equations[55] per la popolazione americana, SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) per la popolazione europea[56]. Sono stati elaborati numerosi altri sistemi locali di calcolo del rischio cardiovascolare, il cui livello di validazione scientifica non è al momento confrontabile con le principali equazioni/algoritmi riportati. È bene sottolineare che le stime fornite dai diversi sistemi di calcolo non sono spesso confrontabili tra loro, vista la diversità delle casistiche da cui sono state prodotte, dei fattori di rischio considerati e degli eventi che si vogliono predire. Alcuni dei vantaggi del sistema SCORE sono la possibilità di calibrare la stima del rischio per le diverse aree geografiche europee, ottenere stime assolute e relative del rischio, avere informazioni sul rischio di eventi cardiovascolari fatali.

In linea di massima, gli obiettivi dell'applicazione di sistemi di predizione del rischio cardiovascolare sono molteplici e mirano ad ottenere una rapida stima matematica del rischio altrimenti di difficile elaborazione senza un ausilio di calcolo, identificare soggetti a rischio misconosciuti, aumentare la consapevolezza del rischio associato all'esposizione ad uno o più fattori di rischio, migliorare l'efficacia della comunicazione sul tema del rischio cardiovascolare, potenziare gli effetti della prevenzione primaria.

È importante fare alcune precisazioni. In primo luogo, le principali carte del rischio sovrastimano il rischio cardiovascolare nella popolazione anziana in prevenzione primaria. È stata proposta per tale motivo una nuova elaborazione della stima SCORE, nota come SCORE O.P.[57], che permette di ottenere una stima del rischio più affidabile nella popolazione di età >65 anni. In secondo luogo, le principali carte del rischio sottostimano il livello di rischio assoluto nei soggetti di età <40 anni. In questa categoria di soggetti, l'impiego di para-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53



	A	B	C	D
Pressione arteriosa, mmHg	120/80	140/90	140/90	140/90
Colesterolo totale, mg/dL	200	240	240	240
HDL colesterolo, mg/dL	50	50	40	40
Diabete, S/N	No	No	Si	Si
Fumo di sigaretta, S/N	No	No	No	Si

Figura 13. Rischio cardiovascolare stimato a 10 anni, stratificato per alcuni fattori di rischio, in soggetti di età >55 anni arruolati nel Framingham Heart Study.

metri come il rischio relativo, il "risk-age"[56] o il "lifetime risk" possono fornire una stima più veritiera. Sebbene nei pazienti diabetici non sia generalmente raccomandata la stima del rischio cardiovascolare, in quanto si assume *tout court* che questo sia alto, esistono evidenze che suggeriscono che nel paziente diabetico la stima del rischio possa essere modulata in rapporto al grado di compenso e alla severità del diabete[58,59]. Infine, il rischio cardiovascolare stimato nel sesso femminile è più basso che in quello maschile, sebbene sia evidente che nel sesso femminile questo risulti semplicemente differito di 10 anni. Di fatto, le malattie cardiovascolari sono causa di mortalità più frequentemente nelle donne che negli uomini.

Tabella 15. Fattori che contribuiscono a modificare la stima del rischio cardiovascolare globale.

• Deprivazione sociale
• Obesità, soprattutto addominale
• Sedentarietà
• Stress psicosociale
• Familiarità per eventi cardiovascolari in età precoce (<55 anni nell'uomo, <60 anni nella donna)
• Malattie autoimmuni ed infiammatorie
• Malattie psichiatriche
• Terapia antiretrovirale
• Fibrillazione atriale
• Ipertrofia ventricolare sinistra
• Insufficienza renale
• Sindrome delle apnee ostruttive del sonno

CONCLUSIONI

La stima del rischio cardiovascolare globale mediante l'utilizzo di un sistema di valutazione del rischio (es. SCORE) è raccomandata nei soggetti in prevenzione primaria di età >40 anni; al contrario, questa non è raccomandata nei pazienti che siano già a rischio cardiovascolare alto o molto alto, ovvero pazienti con una anamnesi positiva per eventi vascolari o portatori di equivalenti di alto rischio cardiovascolare (es. diabete, dislipidemia familiare, ecc.). L'impiego delle carte/equazioni di rischio deve indirizzare le decisioni relative alla gestione terapeutica dei pazienti a diverso grado di rischio, sebbene esistano condizioni specifiche eterogenee che possano meritare approcci diversificati.

Take home messages

- L'utilizzo dei sistemi per la stima del rischio cardiovascolare globale facilita l'identificazione dei soggetti asintomatici che potrebbero sviluppare malattie cardiovascolari.
- La stima del rischio cardiovascolare globale in prevenzione primaria è raccomandata nei soggetti di età >40 anni che non siano già stati classificati a rischio alto o molto alto.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

6.
Sviluppo ed uso di tecnologie innovative per la valutazione del rischio cardiovascolare globale individuale nella pratica clinica

Gianfranco Parati, con la collaborazione di Camilla Torlasco

G Ital Cardiol 2018;19(2 Suppl 1):21S-23S

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni si è assistito a un importante sviluppo della cosiddetta "e-Health", cioè l'utilizzo di strumenti derivati dalla Information and Communication Technology in campo medico, al fine di migliorare la salute e le cure disponibili per i pazienti. La e-Health si avvale di tecnologie all'avanguardia derivate da diverse scienze, quali per esempio informatica, ingegneria biomedica ed elettrica e ovviamente la medicina, e il suo ruolo nella pratica clinica è sempre più riconosciuto[60-62]. La eHealth consente la raccolta e conservazione di vari dati (parametri biometrici, parametri vitali, ecc.) e la trasmissione degli stessi dal paziente al curante e viceversa, tramite telefoni, smartphone, computer. Inoltre, numerosi "sensori", abbinabili in particolare agli smartphone, sono stati recentemente sviluppati per la registrazione continua di vari parametri (es. ore e tipo di attività, pressione arteriosa, frequenza cardiaca, ecc.)[60-62].

POTENZIALITÀ DELLA E-HEALTH

La e-Health rappresenta un valido strumento per il clinico. In particolare, la e-Health e gli strumenti a essa connessi[63-70]

- consentono la memorizzazione e talvolta anche la rilevazione di parametri vitali e altre informazioni sanitarie, sia nel singolo che su larga scala, e la loro rielaborazione e analisi (es. variazione di un parametro nel tempo, calcolo della media della pressione arteriosa divisa per fasce orarie, ecc.);
- rappresentano uno strumento educativo, per il medico e/o per il paziente, e possono assistere il clinico nel processo diagnostico/decisionale;
- consentono di fornire servizi basati sul web che raggiungono un elevato numero di persone e sfruttano il concetto di "community" (es. programmi interattivi educazionali sullo stile di vita o piattaforme per gruppi di discussione online);
- consentono di praticare la cosiddetta "medicina virtuale" (teleconsulti, diagnosi remota);
- supportano la ricerca medica;
- consentono la gestione di informazioni amministrative e cliniche;
- offrono possibilità di effettuare servizi di telemedicina (es. nel caso di pazienti portatori di pacemaker/defibrillatore impiantabile).

Gli strumenti di e-Health utili nella valutazione e gestione del rischio cardiovascolare possono essere divisi in due gruppi, cioè quelli pensati per il medico e quelli primariamente per il paziente.

E-HEALTH PER LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE TOTALE

Strumenti per il medico

Negli strumenti per il medico bisogna ricordare la cartella clinica elettronica e i servizi di telemedicina/telemonitoraggio.

Il termine "cartella clinica elettronica" è in realtà molto generico, poiché racchiude strumenti con funzioni e potenzialità molto differenti. Quelle più avanzate consentono, oltre alla registrazione di parametri, di calcolare vari punteggi per la stratificazione del rischio/prognostica, tra i quali il rischio cardiovascolare (carte SCORE, ma anche CHA_2DS_2-VASc, HAS-BLED, ecc.). Inoltre, sulla base delle informazioni cliniche inserite, alcuni software automaticamente settano gli obiettivi per il paziente (es. il target di colesterolo LDL di un paziente con pregresso infarto è differente da quello di un giovane sano), ricordano al medico quando è opportuno ripetere degli esami (es. esami del sangue) sulla base delle linee guida e infine offrono informazioni educative e connessioni dirette con i siti delle Società Scientifiche per favorire l'aggiornamento costante del medico. Nella Figura 14 è possibile osservare alcune schermate di una cartella clinica di questo tipo, "Misuriamo", sviluppata da un team di medici di medicina generale.

L'altro importante strumento dedicato ai medici, sebbene preveda una partecipazione superiore da parte del paziente, è la telemedicina/telemonitoraggio, cioè la possibilità per il paziente di trasmettere dati via linea telefonica/internet al medico, che li riceve tramite un software apposito capace di registrare e analizzare i dati. Alcuni esempi sono il telemonitoraggio di pazienti portatori di dispositivi per la diagnosi di aritmie (loop recorder), pacemaker o defibrillatori automatici impiantabili. Tutti questi strumenti sono in grado di registrare l'attività elettrica cardiaca e trasmetterla all'ospedale di riferimento. In questo modo, eventuali aritmie vengono individuate, il rischio e la prognosi vengono rivalutati costantemente ed è anche possibile valutare l'efficacia delle misure terapeutiche intraprese. Alcuni dispositivi particolarmente avanzati rilevano anche dati sull'impedenza toracica, indice indiretto del grado di compenso emodinamico in un paziente con insufficienza cardiaca. In Figura 15 è illustrato il flusso di lavoro in un esempio di sistema di telemedicina.

Strumenti per il paziente

Numerose soluzioni sono state sviluppate anche per i pazienti. Si stima che circa il 70% della popolazione possieda uno smartphone, e di questi la metà abbia almeno un'ap-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

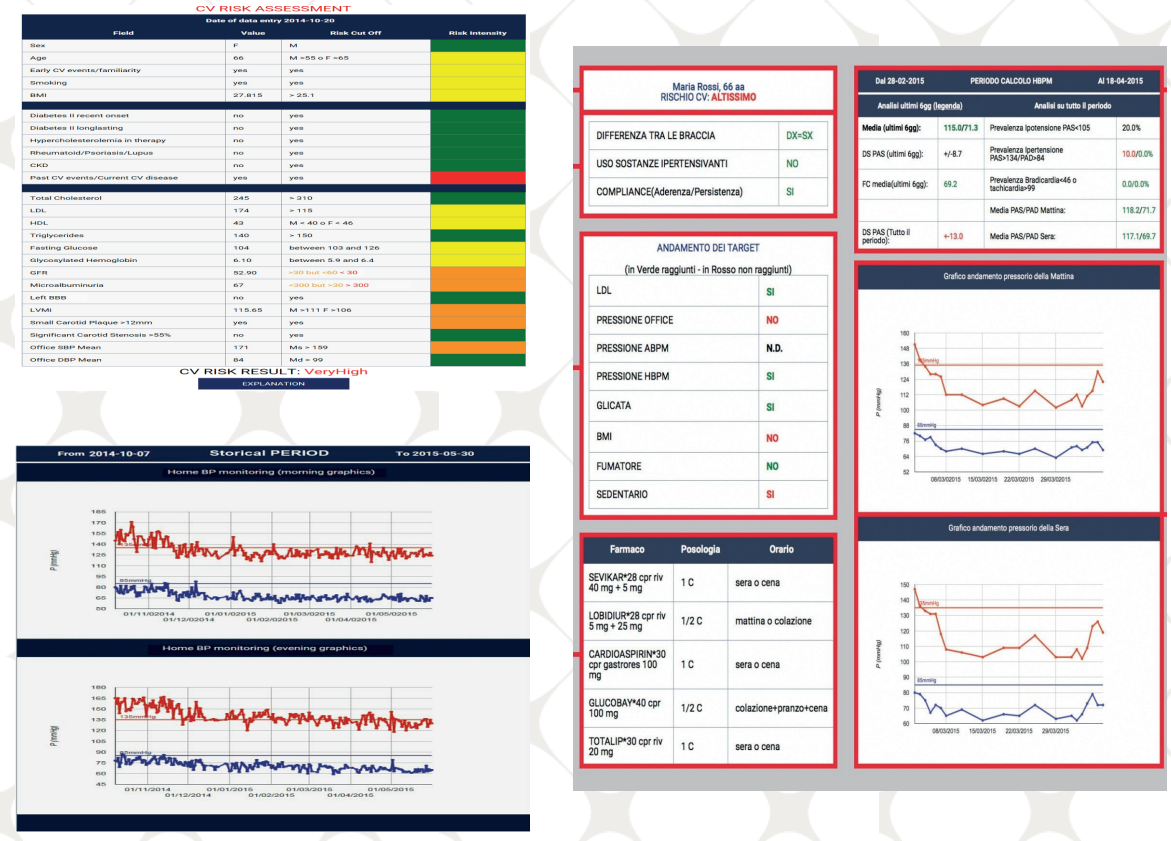


Figura 14. Sistema "Misuriamo".

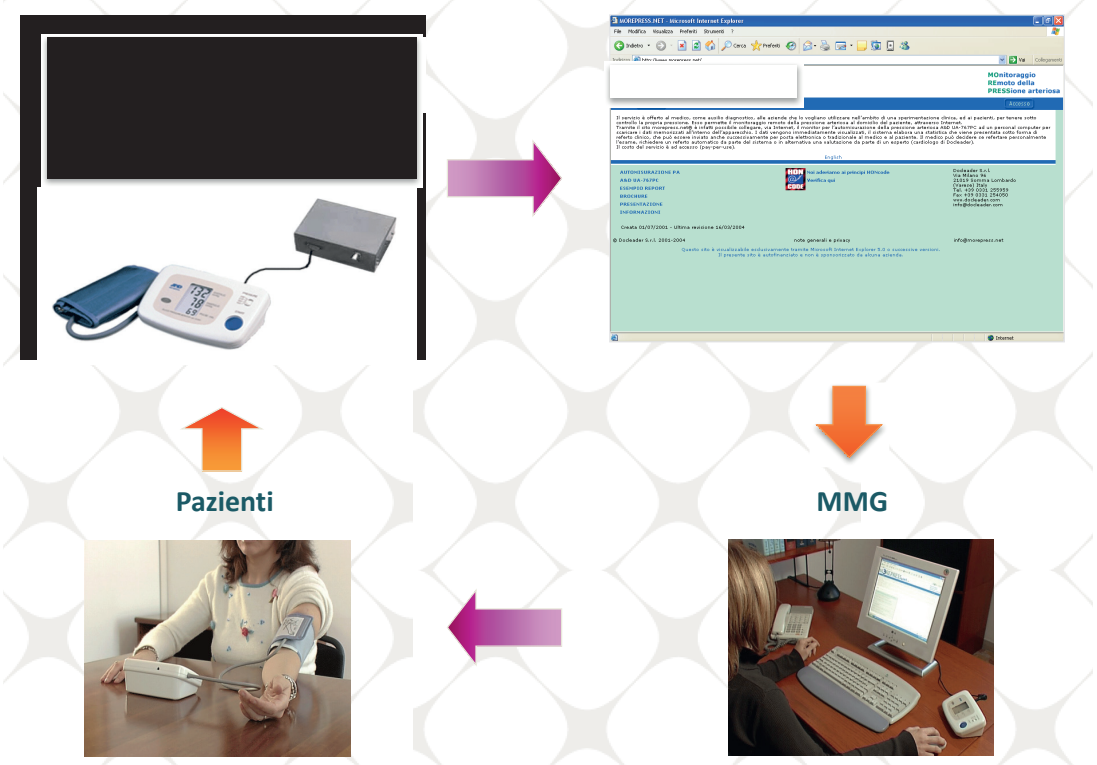


Figura 15. Esempio di monitoraggio remoto.
MMG, medico di medicina genrale.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53



Figura 16. Alcune schermate della app "ESH CARE" supportata dalla Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa.

plicazione dedicata alla salute. Ferma restando la necessità di garantire la privacy dell'utente e la necessità di verificare l'attendibilità delle informazioni contenute in queste app o l'accuratezza dei sensori ad esse abbinati, le app dedicate alla salute hanno dimostrato di essere un valido strumento nella gestione dei pazienti con patologie croniche e fattori di rischio cardiovascolari, in particolare ipertensione arteriosa, obesità e sovrappeso, diabete e dislipidemia. Queste app consentono la registrazione di vari parametri (es. peso, altezza, valori di pressione arteriosa, valori di glicemia, ecc.) e utilizzano strumenti comunicativi innovativi che hanno maggiore capacità di coinvolgere l'utente e, in tal modo, indurre modifiche comportamentali verso uno stile di vita più sano, favorendo il controllo di patologie croniche e fattori di rischio[71,72]. Inoltre, molte di queste app consentono di connettere il paziente con il medico, che riceve trasmissioni di parametri (es. la pressione arteriosa) dei propri pazienti.

Pochissime app hanno il supporto di Società Scientifiche che garantiscano l'accuratezza dei contenuti. Tra queste, ricordiamo la app supportata dalla Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa, "ESH CARE" (Ipertensione – Conosci e controlla la tua pressione), che offre tutte le funzioni sopracitate. Nella Figura 16 sono riprodotte alcune schermate dell'app per l'ipertensione "ESH CARE".

CONCLUSIONI

Il continuo sviluppo e la conseguente implementazione delle nuove tecnologie per la valutazione del rischio cardiovascolare e la gestione a distanza (telemedicina) delle malattie cardiovascolari ha consentito di raggiungere elevati livelli di assistenza e garantire la continuità assistenziale tra strutture ospedaliere, centri di riferimento e medicina generale del territorio. Tale tipo di sistema integrato potrebbe consentire in un prossimo futuro di ottenere un miglioramento del controllo dei principali fattori di rischio cardiovascolare, tra cui soprattutto l'ipertensione arteriosa, e di ridurre il carico di malattia correlato ai fattori di rischio cardiovascolare in un contesto di pratica clinica quotidiana.

Take home messages

- La telemedicina (e-Health) consente la raccolta di dati e la registrazione e trasmissione a distanza di numerosi parametri, determinando un miglioramento dei livelli di assistenza.
- La cartella clinica elettronica e la telemedicina/telemonitoraggio da una parte, e le app dedicate alla salute dall'altra, costituiscono gli strumenti di e-Health più importanti per il medico e per il paziente.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

7.
Ruolo dei biomarcatori nella prevenzione delle malattie cardiovascolari

Speranza Rubattu

G Ital Cardiol 2018;19(2 Suppl 1):24S-25S

INTRODUZIONE

I biomarcatori sono strumenti analitici che definiscono parametri biologici. La loro caratteristica è quella di poter essere misurati in modo oggettivo e di poter essere considerati come indicatori di processi biologici sia fisiologici che patologici così come della risposta a trattamenti terapeutici[73]. Essi assumono una rilevanza clinica quando sono accurati, riproducibili, di facile interpretazione, altamente specifici e sensibili per il parametro biologico che riflettono. I costi economici necessari per la misurazione di un biomarcatore rappresentano un'importante connotazione, in quanto essi devono essere fruibili in maniera ampia nella pratica clinica (Tabella 16).

Nella maggior parte dei casi si tratta di molecole che appartengono ai sistemi di controllo delle funzioni di cellule, organi ed apparati e che circolano nel sangue.

Nel campo della fisiologia e patologia cardiovascolare, sono stati proposti nel tempo numerosi marcatori come, ad esempio, polipeptidi, ormoni ed enzimi (peptidi natriuretici, copeptina, aldosterone, renina), componenti della cascata dell'infiammazione (proteina C-reattiva, interleuchine, fattore di necrosi tumorale-α), molecole di adesione vascolare (ICAM-1 e VCAM-1), marker di necrosi miocardica (troponina I, mioglobina, creatinfosfochinasi), componenti del processo coagulativo (inibitore dell'attivatore del plasminogeno, D-dimero, fattore VII, fattore VIII, fibrinogeno), marker dell'assetto lipidico [colesterolo HDL, lipoproteina(a) e apolipoproteina J], l'omocisteina, l'acido urico. Nell'ambito di tutte queste proposte, per i motivi elencati sopra, si sono consolidati i peptidi natriuretici[74], i componenti del sistema renina-angiotensina-aldosterone[75] e i marcatori dell'infiammazione[76].

La determinazione dei livelli circolanti dei biomarcatori riveste due potenziali impieghi nel campo delle malattie cardiovascolari (MCV): quello di dare informazioni predittive sulla progressione di malattia in pazienti affetti e quello di contribuire a prevenire lo sviluppo di MCV in soggetti apparentemente sani della popolazione generale. Il valore predittivo dei biomarcatori nelle strategie di prevenzione cardiovascolare primaria riflette un importante sviluppo futuro nel solco di una sempre maggiore propensione alla personalizzazione della prevenzione.

Sebbene il significativo contributo nella fisiologia e patologia cardiovascolare dei meccanismi ai quali i biomarcatori sopracitati appartengono sia ben conosciuto, non tutti i biomarcatori sono stati di fatto traslati alla pratica clinica quotidiana in relazione alla capacità di dare informazioni sulla progressione di MCV e sulla recidiva di eventi (prevenzione secondaria). Infatti, a tutt'oggi, soltanto il peptide natriuretico cerebrale, nella forma amino-terminale (NT-proBNP) e carbossi-terminale (BNP), è utilizzato come marcatore diagnostico di disfunzione ventricolare sinistra, di progressione di malattia, di risposta alla terapia e di prognosi nei pazienti affetti. Il peptide amino-terminale NT-proBNP, in quanto molecola più stabile nel circolo ematico, ha mostrato capacità superiori a quelle del BNP[74].

Tabella 16. Proprietà dei biomarcatori.

• Accuratezza
• Riproducibilità
• Basso costo della metodica di misurazione
• Capacità di dare informazioni non ancora disponibili con la valutazione clinica
• Capacità di contribuire alle decisioni cliniche sulla gestione della malattia

BIOMARCATORI E PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE

La prevenzione delle MCV costituisce un processo complesso che può avvalersi dell'utilizzo di biomarcatori correlati con lo stato di salute dell'apparato cardiovascolare, capaci di rilevare, quando alterati, segni iniziali di malattia (malattia subclinica). Pertanto, come si è accennato in precedenza, un aspetto rilevante della ricerca medica dell'ultimo decennio è stato quello di caratterizzare il ruolo dei biomarcatori nella prevenzione primaria al fine di identificare i soggetti con rischio cardiovascolare aumentato da sottoporre a modifiche dello stile di vita e correzione dei fattori di rischio.

A tale proposito, è utile citare uno studio condotto qualche anno fa nella popolazione nordamericana del Framingham. In tale analisi, lo stato ottimale di salute cardiovascolare (comprensivo di stato di non fumatore, peso corporeo ottimale, regolare attività fisica, dieta sana, ottimi livelli di colesterolemia, glicemia e pressione arteriosa) era direttamente correlato con i livelli elevati di peptide natriuretico atriale (ANP) e di BNP, e con i livelli ridotti di inibitore dell'attivatore del plasminogeno, di aldosterone, proteina C-reattiva, D-dimero, fibrinogeno, omocisteina[77].

La dimostrazione che i livelli elevati dei peptidi natriuretici predicono un aumentato rischio di sviluppare MCV è stata ottenuta in numerose popolazioni. Uno studio recente condotto su 40 popolazioni provenienti da tutto il mondo (Natriuretic Peptides Studies Collaboration) ha dimostrato la capacità dei livelli circolanti di NT-proBNP nel predire lo sviluppo di cardiopatia ischemica, ictus e scompenso cardiaco in soggetti esenti da MCV al momento dell'arruolamento[78]. L'aggiunta del livel-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

Tabella 17. Valore predittivo dei principali biomarcatori.

Biomarcatore	Condizione clinica	Valore predittivo	Disponibilità	Costo
NT-proBNP	SC/dispnea, rischio CV	+++	+++	++
MR-proANP	SC/dispnea, rischio CV	+++	++	+++
Tn	SCA	+++	+++	+++
hsCRP	SCA/rischio CV	+	+++	++
GFR	Rischio CV	++	+++	+++

CV, cardiovascolare; GFR, velocità di filtrazione glomerulare; hsCRP, proteina C-reattiva ad alta sensibilità; MR-proANP, frammento medio-regionale del pro-peptide natriuretico atriale; NT-proBNP, frammento amino-terminale del pro-peptide natriuretico cerebrale; SC, scompenso cardiaco; SCA, sindrome coronarica acuta; Tn, troponina.
+, valore basso; ++, valore medio; +++, valore elevato.

lo di NT-proBNP ai fattori di rischio convenzionali (età, sesso, abitudine al fumo, pressione arteriosa sistolica, diabete, livelli di colesterolo totale e HDL) aumenta il potere statistico di predizione degli eventi rispetto alla proteina C-reattiva e al valore di colesterolo HDL[78]. La capacità di NT-proBNP di predire il rischio cardiovascolare in modo più efficace della proteina C-reattiva è stata osservata anche in una coorte di soggetti anziani maschi della popolazione di Framingham[79].

Il dosaggio del frammento medio-regionale del proANP (MR-proANP, misurato tramite un anticorpo che riconosce la porzione media del peptide amino-terminale dell'ANP) ha rivelato proprietà sovrapponibili a quelle di NT-proBNP nella popolazione generale[80].

Pertanto, la possibilità di dosare i peptidi natriuretici amino-terminali (più stabili dei carbossi-terminali), e soprattutto di NT-proBNP, si presenta come un valido e non troppo costoso approccio per l'identificazione degli individui con un elevato rischio di MCV (Tabella 17).

Nell'ambito di un programma di prevenzione primaria delle MCV sono proponibili altri due marcatori che non richiedono costi eccessivi per la loro misurazione: la lipoproteina(a) che predice MCV ed eventi coronarici maggiori in una larga coorte di popolazione generale europea[81], e la troponina I. Quest'ultima è correlata alla morte dei cardiomiociti ed esprime anche stadi iniziali di rimodellamento ventricolare. L'aggiunta della troponina I a fattori di rischio convenzionali ha migliorato la predizione della mortalità per cause cardiovascolari e l'occorrenza di MCV nella casistica europea del BiomarCaRE Consortium[82]. Anche la determinazione dei livelli di proteina C-reattiva ad alta sensibilità è stata proposta in modo crescente come biomarcatore che può fornire valore predittivo aggiunto rispetto ai livelli di colesterolo LDL[83] (Tabella 17).

Da ultimo va sottolineato che come biomarcatori di rischio nella popolazione generale possono essere utilizzati anche parametri di funzione renale. L'insufficienza renale cronica è infatti un noto predittore negativo di esito in pazienti affetti da MCV croniche. Nella popolazione generale esistono evidenze sul ruolo della proteinuria e sulla stima del filtrato glomerulare come predittori di aumentato rischio cardiovascolare. In particolare, la velocità di filtrazione glomerulare, stimata sulla base del livello di cistatina C, ha rivelato una forte capacità predittiva nei confronti della mortalità da tutte le cause e, quando associata all'albuminuria, nei confronti della mortalità da cause cardiovascolari[84] (Tabella 17).

CONCLUSIONI

I numerosi studi condotti finora nelle popolazioni generali dimostrano che i biomarcatori possono fornire un valore aggiunto alle capacità predittive dei fattori di rischio cardiovascolare convenzionali. Sebbene si sia ancora lontani dall'introdurre uno specifico biomarcatore nelle linee guida della prevenzione cardiovascolare, i risultati incoraggianti ottenuti con i peptidi natriuretici, ed in particolare con l'NT-proBNP, sembrano garantire margini di miglioramento.

Take home messages

- I livelli circolanti dei biomarcatori sono altamente predittivi della possibilità di sviluppare malattie cardiocerebrovascolari.
- La determinazione dei valori di peptidi natriuretici (es. BNP, NT-proBNP e troponina I) in aggiunta all'analisi dei fattori di rischio convenzionali aumenta il potere predittivo di eventi cardiovascolari.
- Anche alcuni parametri di funzionalità renale (es. velocità di filtrazione glomerulare stimata o presenza di nefropatia cronica) sono predittivi di aumentato rischio cardiovascolare.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

8. Alimentazione, alcol e fattori ambientali

Paolo Bellotti

G Ital Cardiol 2018;19(2 Suppl 1):26S-27S

INTRODUZIONE

Le buone abitudini alimentari, associate ad un corretto stile di vita, influenzano significativamente il rischio cardiovascolare, perché contribuiscono attivamente al controllo dei principali fattori di rischio come l'ipercolesterolemia, l'ipertensione arteriosa, il diabete e l'obesità.

Le caratteristiche di un'alimentazione corretta prevedono regole generali, uniformemente accettate dalla comunità scientifica[16,85-92], che consigliano quanto segue:

- *ridurre* gli acidi grassi saturi a meno del 10% dell'apporto energetico totale, o la loro sostituzione con quelli mono (olio di oliva) e polinsaturi (pesce azzurro, salmone, noci, mandorle, ecc.). Il rischio cardiovascolare diminuisce infatti del 2-3% quando solo l'1% delle calorie dei grassi saturi viene sostituito da quelli polinsaturi;
- *ridurre* a meno dell'1% o abolire del tutto gli acidi grassi idrogenati, spesso commercializzati come margarine, perché minore ne è l'introito e maggiori sono i vantaggi in termini di salute;
- *ridurre* il sale a non oltre 5 g al giorno. Un adulto giornalmente introduce mediamente 10 g di sale, che corrispondono a 4 g di sodio, di cui l'80% è già presente negli alimenti. Una quantità eccessiva se si considera che il fabbisogno giornaliero in condizioni normali è di 1.5 g. La riduzione di 5 g di sale al giorno, che equivalgono in termini pratici ad un cucchiaino da caffè, è importante per la salute perché può contribuire a ridurre del 17% le malattie cardiovascolari (MCV), soprattutto l'ipertensione arteriosa;
- *favorire* il consumo di verdure, ortaggi, frutta, legumi e cereali preferibilmente integrali;
- *privilegiare* il consumo di pesce almeno 1-2 volte a settimana perché è un alimento ricco di minerali, acidi grassi omega-3 ed a basso contenuto di colesterolo. Il consumo di almeno una porzione di pesce alla settimana determina una riduzione del rischio cardiovascolare del 16%. I pesci di allevamento, anche se con caratteristiche organolettiche inferiori, dipendenti anche dai mangimi utilizzati per alimentarli, sembrano mantenere comunque le stesse caratteristiche nutrizionali di quelli pescati in mare. Da preferire il pesce azzurro ricco di grassi omega-3. Bottarga, ostriche, gamberi e cozze sono invece da consumare con attenzione perché contengono considerevoli quantità di colesterolo, che non dovrebbe comunque superare la dose giornaliera di 200 mg;
- *scoraggiare* il consumo di bevande zuccherate per i loro effetti sull'apporto calorico che può contribuire allo sviluppo del sovrappeso, della sindrome metabolica e del diabete di tipo 2;
- *moderare* il consumo delle bevande alcoliche, che nella nostra tradizione alimentare si identificano prevalentemente con il vino e la birra. Due bicchieri al giorno per gli uomini, corrispondenti a 20 g di alcol, e un bicchiere per le donne (10 g), hanno un effetto benefico sulla riduzione delle MCV. Non esistono differenze significative tra vini rossi e bianchi, sapendo comunque che i rossi hanno una maggiore quantità di polifenoli e meno solfiti rispetto a quelli bianchi. Non va inoltre dimenticato l'apporto calorico dell'alcol, che per un bicchiere da 130 ml, di vino di media gradazione, equivale a circa 110-120 calorie, che ovviamente si sommano a quelle introdotte con i pasti.

RUOLO DELLA DIETA MEDITERRANEA NELLA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE

La diversa associazione degli alimenti, legata alle tradizioni culturali, religiose e geografiche delle popolazioni, ha determinato nel tempo diversi modelli alimentari, tra i quali certamente il più studiato è quello della dieta mediterranea.

La dieta mediterranea è espressione di una corretta alimentazione perché è un modello che associa gruppi di buoni nutrienti, in proporzioni tali da renderla completa dal punto di vista dei bisogni nutrizionali del nostro organismo. È importante comunque sapere che non esistono evidenze scientifiche che dimostrino che sono solo i singoli componenti a fornire protezione nei confronti delle MCV, bensì l'effetto benefico della dieta è dovuto alla loro associazione e alla loro varietà.

Fanno parte del modello comune di dieta mediterranea un elevato consumo di verdura, frutta, legumi, cereali, pesce, olio di oliva, un moderato consumo di alcol, vino in particolare, ed un basso consumo di carne rossa, insaccati ed in generale grassi saturi (burro, formaggi, grassi animali, ecc.). Quanto maggiore è l'aderenza ai fondamentali della dieta mediterranea tanto migliori sono i vantaggi in termini di prevenzione cardiovascolare[93,94]. È stato osservato che una buona adesione comporta una riduzione della mortalità per MCV del 9%, dei tumori del 6% e dell'incidenza di Alzheimer e Parkinson del 13%.

Una corretta alimentazione deve comunque essere equilibrata in termini di calorie totali e giusta proporzione dei nutrienti, con non più del 25% delle calorie introdotte come grassi, il 15% come proteine e il 60% come carboidrati. Senza dimenticare l'apporto essenziale delle vitamine, dei sali minerali e dell'acqua.

Da sfatare poi il mito dei cibi fritti che vengono considerati sempre dannosi per la salute. Alcune evidenze dimostrano infatti che un moderato consumo di cibi fritti con olio di oliva, che ha la caratteristica di avere una termo-resistenza (punto di fumo) migliore degli altri oli e restare inalterato fino alla temperatura di 200°C, non si associa ad un aumento delle MCV e della mortalità[95].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

FATTORI AMBIENTALI E PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE

Fattori ambientali possono rappresentare nella società moderna e specialmente nei paesi ad alto tasso di industrializzazione, come ad esempio l'Italia, importanti moltiplicatori anche del rischio cardiovascolare. Fattori come l'urbanizzazione, l'inquinamento atmosferico, la globalizzazione, la meccanizzazione, associati a fenomeni sociali come le disparità culturali e socio-economiche, andranno sempre più identificati ed affrontati al fine di ridurne l'impatto di popolazione e sui singoli individui[96]. Il documento della Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC) sull'impatto dei fattori ambientali e dell'inquinamento atmosferico sulle malattie cardiovascolari costituisce un ampio ed aggiornato riferimento su questo argomento[97].

CONCLUSIONI

Se è ormai acquisito che la prevenzione cardiovascolare passa anche attraverso una corretta alimentazione, è tempo che le associazioni medico-scientifiche e le istituzioni promuovano la cultura del cibo e la diffusione delle sane abitudini alimentari con campagne finalizzate a: 1) ridurre la quantità di sale negli alimenti; 2) ridurre l'assunzione di alcol; 3) ridurre l'introduzione dei grassi animali; 4) controllare il peso corporeo; 5) controllare le etichette dei prodotti confezionati per conoscerne la composizione (presenza di burro, olio di palma e cocco, calorie, ecc.) e la provenienza.

Take home messages

- Una sana alimentazione (ridotto introito di grassi saturi e sale privilegiando pesce, verdura e frutta) e un limitato consumo alcolico hanno un impatto positivo sul rischio cardiovascolare.
- Il modello della dieta mediterranea è risultato efficace nel ridurre la mortalità per cause cardiovascolari.
- L'urbanizzazione, l'inquinamento atmosferico, la globalizzazione, la meccanizzazione, associati a fenomeni sociali come le disparità culturali e socio-economiche, costituiscono fattori ambientali in grado di condizionare lo sviluppo delle malattie cardiovascolari.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

9.
Attività fisico-sportiva

Maurizio Casasco, Domenico Accettura, Franco Giada, Giorgio Galanti

G Ital Cardiol 2018;19(2 Suppl 1):28S-30S

INTRODUZIONE

L'attività fisica è uno dei più importanti determinanti della salute pubblica[90-100]. Si definisce "attività fisica" qualsiasi movimento corporeo prodotto dalla contrazione dei muscoli scheletrici che aumenta il dispendio energetico sopra il livello basale. Per "esercizio fisico", invece, si intende un'attività fisica continuativa e strutturata (per tipo, intensità, durata, frequenza, progressione), capace di migliorare l'efficienza fisica. Sono ormai riconosciuti in letteratura molteplici effetti benefici dell'attività fisica svolta regolarmente, soprattutto nella riduzione di molti fattori di rischio metabolici. È noto inoltre come sia l'inattività fisica che il comportamento sedentario siano i principali fattori che contribuiscono alla diffusione dell'obesità. Una insufficiente attività fisica è infatti associata frequentemente ad un aumentato rischio di malattie come il diabete, l'ipertensione, le malattie cardiache e le malattie neoplastiche[101,102]. Ridotta attività fisica e sedentarietà rappresentano pertanto due componenti fortemente deleterie per lo stato di salute della popolazione generale e molti di questi aspetti che caratterizzano il comportamento generale vengono maturati e consolidati in età precoce. Infatti, nonostante un indice di massa corporea superiore alla norma o una condizione di obesità con aumento della circonferenza addominale sia spesso associato a un rischio cardiovascolare aumentato, è ben noto come soggetti fisicamente attivi, benché obesi o in sovrappeso, abbiano un rischio cardiovascolare inferiore rispetto ai soggetti sedentari. In questo contesto, è pertanto importante definire correttamente e distinguere i vari livelli di attività fisica spontanea utili ad aumentare il dispendio energetico giornaliero.

DETERMINANTI DELLA SALUTE

I determinanti della salute sono fattori la cui presenza provoca cambiamenti dello stato di salute dei cittadini in positivo o in negativo.

Studi internazionali hanno valutato una stima quantitativa dell'impatto di alcuni fattori sulla longevità della popolazione; a tal fine sono stati utilizzati alcuni indicatori indiretti dello stato di salute. Viene riportato come i fattori socio-economici e gli stili di vita contribuiscono al 40-50%, lo stato e le condizioni dell'ambiente per il 20-30%, eredità genetica per un ulteriore 20-30% e servizi sanitari per il 10-15%[103,104].

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha proposto un elenco di prerequisiti per la salute, cioè situazioni che devono essere presenti all'interno delle comunità per promuovere la consapevolezza e la messa in atto di comportamenti salutari dei suoi membri. Tra i determinanti della salute nel secondo livello di identificazione possono essere elevanti gli stili di vita individuali, nell'ambito dei quali si colloca la sedentarietà, che è modificabile attraverso l'applicazione di appropriate politiche e strategie di intervento preventivo e promozione della salute. Sono importanti a riguardo le reti sociali per la comunità. Se inadeguate, queste possono contribuire a compromettere il benessere psicosociale dell'individuo; al contrario, se sono ben funzionati, sono una risorsa per tutta la comunità. Allo stesso modo, è possibile incidere su fattori strutturali, ad esempio socio-economici e socio-culturali; o individuali, ad esempio il livello di istruzione e lo stato professionale[105,106].

PREVENZIONE PRIMARIA ATTRAVERSO L'ESERCIZIO FISICO

Anche se Ippocrate e Galeno hanno riconosciuto i benefici dell'attività fisica, l'identificazione dell'importanza dell'esercizio fisico si è verificata nel XX secolo. Nei primi anni '20, August Krogh e Archibald Hill hanno condotto un lavoro legato all'attività fisica. Uno studio effettuato su lavoratori addetti al trasporto di Londra ha mostrato livelli ridotti di malattia coronarica e di morte da attacchi cardiaci tra gli autisti fisicamente attivi rispetto agli autisti più sedentari. Basandosi su questi risultati, Morris ha formulato l'ipotesi che l'attività fisica vigorosa aiuta a proteggere contro la malattia coronarica[107]. Uno studio sul rapporto dell'attività fisica durante il lavoro e le morti dovute a malattie cardiovascolari in soggetti scaricatori di porto forniva ulteriormente una forte prova dei benefici dell'attività fisica.

PROBLEMI DI VALUTAZIONE DELL'ESPOSIZIONE

I questionari hanno fornito preziose prove dei rapporti tra attività fisica e malattia. La valutazione obiettiva dei livelli di attività fisica, attraverso l'utilizzo di accelerometri o test specifici di fitness, forniscono una più forte evidenza degli effetti dell'attività fisica o dell'inattività in vari setting sanitari[108].

Importanti cambiamenti riguardanti il ruolo dell'esercizio sono stati confermati con le raccomandazioni del 2013 della Task Force per le Nazioni Unite per la Prevenzione. La Task Force ha fornito importanti raccomandazioni per i pazienti sedentari riguardo all'attività fisica da svolgere[109].

L'inattività fisica è da tempo riconosciuta come un fattore di rischio per malattia coronarica, ma molti medici ritengono che tale fattore sia relativamente poco importante rispetto ad altri fattori di rischio quali il fumo di sigaretta e la pressione arteriosa elevata. Viceversa, alcune osservazioni riportano come l'associazione tra inattività fisica e malattia

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

coronarica non sia di molto inferiore a quella dell'ipertensione arteriosa, dell'ipercolesterolemia e del fumo.

L'attività fisica è associata a tassi più bassi di tutte le cause di mortalità, nonché della malattia coronarica e della mortalità per cancro[110]. Inoltre, la maggiore riduzione del rischio relativo si è verificata passando da un livello più basso di attività fisica a quello moderato. Questi dati suggeriscono che anche modesti miglioramenti nei livelli di attività fisica tra le persone meno allenate possono portare a notevoli benefici per la salute della comunità. Durante la visita effettuata in pazienti fisicamente inattivi si dovrebbe sempre incoraggiare l'attività regolare, lieve-moderata, come ad esempio la camminata veloce.

In passato, le prescrizioni di esercizio hanno tipicamente suggerito attività relativamente intense, come jogging, per almeno 20 minuti almeno 3 volte alla settimana. Adesso è consigliabile che tutti i pazienti siano invitati ad intraprendere un'attività fisica regolare in un programma adeguato al loro stato di salute e stile di vita. Coloro che sono alle prime armi dovrebbero iniziare con un livello regolare, basso o moderato. Il loro obiettivo dovrebbe essere quello di intraprendere un'attività come la passeggiata veloce almeno 3 volte alla settimana per almeno 30 minuti.

I pazienti inattivi rispettano più le raccomandazioni per un regolare programma di esercizio fisico se non comporta interferenze significative con altri aspetti della loro vita. Camminare, quando è fatto in modo veloce, è l'attività ideale che soddisfa queste raccomandazioni e può servire come primo passo per successive attività più vigorose.

ATTIVITÀ FISICA

L'attività fisica nella prevenzione primaria dovrebbe iniziare nei primi anni della scuola e continuare per tutta la vita di un individuo. Le scuole devono specificamente designare programmi di educazione fisica con attività aerobiche per i bambini anche in età precoce. I programmi di educazione fisica dovrebbero includere sport ricreativi come corsa, danza, nuoto oltre a tipi di esercizi di rinforzo muscolare attentamente selezionati con la possibilità di utilizzare anche piccole resistenze esterne come pesi liberi e/o attrezzature specifiche. Dovrebbero anche essere promosse informazioni al fine di ottenere uno stile di vita attivo per i bambini al di fuori della scuola[111-117].

Durante la visita del paziente, i medici e il personale sanitario dovrebbero discutere riguardo ai livelli di attività fisica abituali del soggetto e fornire in seguito prescrizioni di esercizio fisico. In alcuni casi, si potrebbero fornire suggerimenti sull'attuazione delle raccomandazioni sull'attività fisica sul luogo di lavoro.

L'intensità, la durata e la frequenza, nonché la tipologia e la progressione sono parametri che devono essere considerati in tutti i tipi di programmi di esercizio fisico[118-122]. Poiché i bambini e gli adolescenti diventano adulti e spesso interrompono l'attività sportiva svolta durante il periodo della scuola e dell'università, la prevenzione primaria deve includere un piano che consenta di mantenere un livello adeguato di attività fisica durante questo periodo. Idealmente questa attività dovrebbe essere effettuata per almeno 30-60 minuti da 4 a 6 volte a settimana o 30 minuti per la maggior parte dei giorni della settimana. La frequenza, la durata, l'intensità, la tipologia e la progressione dell'attività dovrebbero essere individualizzati anche per promuovere il piacere personale di svolgere l'esercizio e per garantire una maggiore aderenza al programma. A tal fine i soggetti possono utilizzare determinati parametri per verificare l'intensità dell'esercizio, come il respiro e/o un livello di affaticamento considerato "un po' duro" su una scala di percezione dello sforzo (scala di Borg). Anche la frequenza cardiaca può aiutare in questo contesto, fornendo informazioni che possono essere misurate durante l'esercizio fisico. L'esercizio dovrebbe comprendere attività aerobiche come il ciclismo (cyclette o bicicletta), il cammino, la corsa, il nuoto e altri sport tipicamente effettuati durante il tempo libero. Occorre indossare scarpe e abbigliamento idoneo per il caldo, freddo e umidità.

Esercizi di rinforzo muscolare con pesi liberi o con macchinari dovrebbero essere eseguiti 2-3 volte a settimana. Questi esercizi dovrebbero comprendere 8-10 esercizi composti da 10-15 ripetizioni per serie (arti superiori, spalle, pettorali, addominali, dorsali, arti inferiori, anche) eseguiti a moderata intensità. Questa tipologia di esercizi tende a completare l'effetto dell'esercizio aerobico. In particolare, l'effetto principale di tale allenamento è lo sviluppo del tono muscolare, così come il rafforzamento della muscolatura di tutto il corpo.

L'effetto a lungo termine di qualsiasi programma di attività fisica è influenzato dall'aderenza. La società di oggi è caratterizzata da un gran numero di spostamenti, un piano di esercizio deve essere incluso anche per viaggi d'affari e per vacanze. Gli impianti sportivi predisposti all'allenamento potrebbero non essere convenienti in tali ambienti, in quanto potrebbero promuovere programmi di esercizio "improvvisati". Ad esempio, un jogger dovrebbe portare scarpe adatte ai piedi e trovare un luogo sicuro per camminare o correre ad un ritmo che si avvicina al suo solito livello di attività. Molti alberghi dispongono di una palestra con pista o tapis roulant, pesi, che permettono ai viaggiatori, che sono lontani dalla loro solita routine, di mantenere un programma di esercizi.

L'attività fisica misurata in tempo totale o chilocalorie a settimana è appropriata e può essere raggiunta con varie combinazioni di programmazione, quali 10-15 minuti al mattino e a mezzogiorno e/o una seduta pomeridiana/sera. Molte persone possono programmare periodi di esercizio più lunghi e meno frequenti. Mentre diminuisce l'intensità, la frequenza e la durata dovrebbero aumentare e viceversa. Il "dosaggio" o la spesa totale calorica alla settimana devono essere individualizzati.

Diverse metodologie di valutazione della capacità funzionale sono di interesse ma non necessarie per la prevenzione primaria. Molte persone che si allenano regolarmente preferiscono avere misure periodiche di consumo di ossigeno per valutare il loro livello di allenamento, ma questo non viene raccomandato regolarmente. Tuttavia, i test di valutazione devono essere effettuati in coloro che sono considerati ad alto rischio di malattie cardiovascolari (es. quelli con ipertensione o livelli anormali di lipidi nel sangue).

CONCLUSIONI

L'attività fisica regolare e continuativa è un importante determinante di salute pubblica, che consente non solo di ridurre considerevolmente l'impatto di fattori di rischio

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

modificabili (come lo stress, la sedentarietà, la dieta non equilibrata), ma anche di ridurre le conseguenze potenzialmente sfavorevoli di fattori di rischio cardiovascolare maggiori (come ipertensione, ipercolesterolemia, obesità, iperglicemia, sindrome metabolica). Peraltro, i benefici derivanti dall'attività fisica sulla prevenzione dello sviluppo delle malattie cardiovascolari sono vantaggiosi non solo da un punto di vista clinico, ma anche economico-sanitario, dal momento che possono raggiungere ampi strati della popolazione generale e diverse fasce di età, non comportando alcun costo aggiuntivo. Uno stile di vita attivo presente sin dall'infanzia favorisce la salute e la longevità negli anni dell'età adulta ed avanzata.

Take home messages

- I fattori socio-economici e lo stile di vita sono i principali determinanti della Salute Pubblica.
- L'inattività fisica costituisce un fattore di rischio per malattia cardiovascolare.
- Anche minimi livelli di attività fisica si traducono in benefici per la salute, sia in termini clinici che economico-sanitari.
- L'attività fisica in prevenzione primaria deve essere attuata fin dall'età scolare.
- Idealmente l'attività fisica deve essere praticata per 30-60 minuti da 4 a 6 volte alla settimana o per 30 minuti per la maggior parte dei giorni della settimana.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

10. Fumo

Giorgio Monti

G Ital Cardiol 2018;19(2 Suppl 1):31S-33S

INTRODUZIONE

Il fumo di tabacco è considerato il più importante fattore di rischio prevenibile per malattie respiratorie, cardiovascolari e tumori. Ogni anno il fumo uccide circa 3.5 milioni di persone nel mondo, i soggetti che fumano regolarmente hanno il 50% delle probabilità di morire a causa del fumo e mediamente vivono 10 anni in meno[123]. Si prevede che, senza una decisa inversione di tendenza, negli anni 2020-2030 questa dipendenza sarà causa di 10 milioni di decessi all'anno[124]. Il fumo è responsabile del 50% di tutti i decessi evitabili nei fumatori; la metà di questi è di natura cardiovascolare, infatti il rischio di eventi cardiovascolari fatali a 10 anni è quasi doppio nei fumatori e il rischio relativo nei fumatori al di sotto dei 50 anni è 5 volte superiore rispetto ai non fumatori[125].

In Europa la percentuale dei fumatori sta gradatamente diminuendo, ma l'abitudine al fumo resta ancora fortemente radicata ed è in aumento fra le donne, gli adolescenti e le persone socialmente svantaggiate[126]. Nel Regno Unito, circa il 70% dei fumatori afferma di voler smettere di fumare, il 43% ha tentato di smettere nell'ultimo anno ma solo il 2-3% è riuscito realmente a smettere di fumare[127].

Secondo una recentissima indagine Doxa effettuata per conto dell'Istituto Superiore di Sanità, in Italia i fumatori sono 11.7 milioni e rappresentano il 22.3% della popolazione (22.0% nel 2016). Diminuiscono gli uomini tabagisti: 6 milioni rispetto ai 6.9 milioni del 2016 ma aumentano le donne che da 4.6 milioni del 2016 salgono a 5.7 milioni. Si tratta della differenza minima mai riscontrata tra percentuale di fumatori (23.9%) e percentuale di fumatrici (20.8%). Gli ex fumatori sono invece il 12.6% e i non fumatori il 65.1%. Si fuma di più tra i 25 e i 44 anni (il 28%) invece nella fascia di età più giovane, tra i 15 e i 24 anni, fuma il 16.2%. Si fumano in media 13.6 sigarette al giorno con un picco di 14.1 sigarette sul target 45-64 anni. La maglia nera rispetto all'area geografica spetta al Centro dove i fumatori di sesso maschile sono il 26%, al Sud e nelle Isole sono il 25.2% e al Nord il 22.0% ma sono proprio le regioni settentrionali ad avere la maggiore percentuale di fumatrici (24.6%) rispetto a quella dei fumatori (22%). Si fumano principalmente sigarette confezionate (94.3%) sebbene continui costantemente a crescere il consumo prevalente di sigarette fatte a mano (9.6%), significativamente più diffuso tra i giovani e preferito dagli uomini (16.6%) rispetto alle donne (12.8%). L'età in cui si accende la prima sigaretta è di 17.6 anni per i ragazzi e 18.8 anni per le ragazze. Il 12.2% dei fumatori ha iniziato a fumare prima dei 15 anni[128].

Il fumo è dannoso ad ogni età, ma il rischio ad esso correlato di contrarre una patologia (cardiovascolare, oncologica, pneumologica) è strettamente dipendente dall'età di inizio di tale abitudine. Infatti, per esempio, una persona che inizia a fumare a 15 anni ha una probabilità tre volte superiore di ammalarsi di tumore rispetto ad un individuo che inizi a fumare all'età di 20 anni[129].

Il rischio associato al fumo mostra una relazione dose-risposta, senza che vi sia un limite inferiore al di sotto del quale non si verificano effetti dannosi[130]. Tutti i tipi di tabacco sono nocivi, comprese le sigarette a basso contenuto di catrame ("mild" o "light"), le sigarette con filtro, i sigari e la pipa[131] a prescindere da come viene fumato.

Il fumo passivo aumenta il rischio di cardiopatia ischemica[132,133]. Vivere con un partner fumatore o essere esposti al fumo passivo nel posto di lavoro aumenta il rischio di malattie cardiovascolari (MCV) del 30%.

Secondo l'indagine dell'ISS quasi il 90% degli italiani e l'86% dei fumatori sono d'accordo con il divieto di fumare in macchina in presenza di minori e donne in gravidanza. Soltanto il 5.3% dei fumatori ha dichiarato di aver fumato in auto con bambini o donne incinte. La legge Sirchia del 2003 ha modificato il comportamento dei cittadini nei confronti dei fumatori. Mentre nel 2006, infatti, il 43.1% degli intervistati dichiarava di consentire ai propri ospiti di fumare in casa, nel 2017 soltanto il 12.4% lo consente. Inoltre il 10% dei non fumatori dichiara di essere stato esposto al fumo passivo in auto[128].

Il fumo delle madri durante la gravidanza è causa di molteplici patologie, con gravi conseguenze per lo sviluppo neurocomportamentale del lattante, causando in particolare una significativa riduzione del peso alla nascita[134] ed un eccesso di rischio di morti improvvise del lattante[135].

CESSAZIONE DEL FUMO

A tutti i fumatori deve essere raccomandato di smettere di fumare e deve essere evitata anche l'esposizione al fumo passivo. I vantaggi della cessazione del fumo sono stati ampiamente documentati. Gli ex fumatori hanno un rischio cardiovascolare intermedio tra quello dei fumatori e quello dei non fumatori. Studi randomizzati hanno evidenziato come nell'arco di 10-15 anni il rischio di MCV si avvicina (anche se non si equivale) a quello di chi non ha mai fumato.

Smettere di fumare successivamente ad un infarto del miocardio è potenzialmente la più efficace di tutte le misure di prevenzione: una revisione sistematica e una meta-analisi hanno dimostrato una riduzione dell'incidenza di infarto miocardico e dell'obiettivo composito di morte e infarto miocardico nei pazienti che avevano smesso di fumare rispetto ai fumatori[136].

Le evidenze scientifiche hanno dimostrato che il ricorso ad un sostegno professionale può aumentare le probabilità di smettere di fumare, le strategie che si sono dimostrate efficaci sono: 1) il consiglio del medico[137]; 2) l'intervento strutturato degli infermieri[138]; 3) il counseling individuale[139]; 4) la terapia di gruppo[140]; 5) la terapia farmacologica.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

L'intervento di counseling in Medicina Generale, in particolare, può dare frutti significativi, considerando che la figura del medico di medicina generale è di indubbio riferimento per i fumatori: infatti, nel 50% dei casi chi è in procinto di smettere desidera sentirsi appoggiato dal proprio medico[141] e l'intervento di minima ("minimal advice", non più di 5 minuti dedicati al colloquio con il paziente sui temi della cessazione) in occasione di una visita ambulatoriale è considerato efficace oltre che doveroso[139].

È compito del medico farsi carico di quattro gruppi di popolazione: i soggetti a rischio di iniziare a fumare, i fumatori attivi, i non fumatori esposti al fumo passivo, gli ex fumatori a rischio di recidiva. Identificando tre livelli di rischio (semplice, familiarità, patologia in atto) è possibile diversificare le caratteristiche dell'intervento[141]:

1. di fronte a un fumatore a rischio semplice (spesso definito erroneamente "fumatore sano"), l'azione del medico si può limitare a valutare la motivazione, ad "aprire" il discorso sui rischi del fumo di tabacco (anche i rischi del fumo passivo) e a informare sulle possibilità di smettere per mezzo di un programma semplice e terapie prive di effetti collaterali come la terapia nicotinica sostitutiva. Il percorso delle "5A" è considerato uno schema molto utile da seguire, in quanto guida il medico nelle diverse fasi di approccio al problema (Tabella 18). Se il fumatore non ha motivazione sufficiente, il medico può chiudere l'argomento rinviando il tentativo a debita distanza di tempo (in genere almeno un anno). Questo intervento minimale è poco dispendioso in termini di tempo e risorse, ha una sua efficacia provata con il 2-3% di successo[139], e dovrebbe costituire l'intervento antifumo di base per ogni paziente fumatore;
2. nel caso di un fumatore con familiarità per patologie fumo-correlate o fumo-sensibili (bronchite cronica, tumore del polmone, diabete mellito, MCV), l'intensità dell'intervento deve essere superiore, dedicando più tempo alla ricerca di motivazioni sufficienti da parte del paziente e prospettando in dettaglio soluzioni diverse;
3. l'invito a smettere di fumare diventa imperativo in presenza di MCV o in presenza di altra patologia a rischio di aggravamento, il paziente deve essere aiutato con il massimo impegno personale da parte del medico di medicina generale avvalendosi anche della collaborazione di centri antifumo di secondo livello.

La definizione di un programma di cessazione del fumo deve prevedere un'approfondita valutazione delle caratteristiche e delle abitudini di ogni singolo paziente. Va misurato quanto il paziente fuma sotto forma di "pack years" (un "pack year" si calcola moltiplicando il numero delle sigarette fumate giornalmente per il numero di anni in cui si è fumato, diviso 20) e va somministrato il questionario motivazionale e il questionario di Fagerström[142] per valutare il grado di dipendenza da nicotina.

Oltre agli strumenti educativi e motivazionali è possibile usufruire di un supporto farmacologico. Il trattamento farmacologico più sperimentato per la cessazione del fumo si avvale della terapia sostitutiva con nicotina (NRT), sotto forma di gomme da masticare, cerotti, spray nasale, preparazioni per inalazione, del bupropione e della vareniclina. Qualsiasi forma disponibile di NRT (gomme da masticare, cerotti transdermici alla nicotina, spray nasali, preparazioni per inalazione e compresse sublinguali) determina un aumento dei tassi di cessazione del 50-70%[143]. L'antidepressivo bupropione facilita la cessazione del fumo a lungo termine con un'efficacia analoga a quella della NRT[144]. Il trattamento a dosaggio standard con vareniclina, un agonista parziale del recettore nicotinico, è risultato associato ad una probabilità più che doppia di smettere di fumare rispetto al placebo con tassi di cessazione superiori a quelli riportati con bupropione[145].

SIGARETTE ELETTRONICHE

Le sigarette elettroniche sono dei dispositivi elettronici alimentati a batteria che imitano le sigarette convenzionali, rilasciano nicotina ma sono prive delle componenti chimiche del tabacco e, quindi, verosimilmente meno dannose[146]. In alcuni studi osservazionali e in uno studio clinico randomizzato, l'efficacia delle sigarette elettroniche di prima generazione è risultata analoga a quella della NRT con cerotti transdermici o con preparazioni per inalazione[147].

Tabella 18. Le tappe delle "5A" per una corretta strategia di cessazione del fumo.

ASK	Chiedere se il paziente fuma
ADVISE	Raccomandare di smettere
ASSESS	Stabilire il livello di dipendenza e identificare i fumatori motivati a smettere
ASSIST	Concordare una strategia per la cessazione del fumo ed aiutare il paziente a smettere
ARRANGE	Pianificare il follow-up e prevenire le ricadute

Tabella 19. Raccomandazioni ed ipotesi di intervento per la cessazione del fumo.

1. Prevenire l'iniziazione al fumo
• Promuovere campagne educazionali rivolte alla popolazione generale, mirate per età, genere e contesti (es. famiglia, luoghi di lavoro, strutture sanitarie, ecc.) circa i danni del fumo e i benefici della cessazione
• Attivare e sviluppare programmi educativi nelle scuole
2. Proteggere dal fumo passivo
• Riconoscere il fumo passivo come fattore di rischio per la salute
• Osservare le norme a tutela dal fumo passivo (legge 3/2003) migliorandone l'applicazione
• Sviluppare programmi per la promozione della cultura della tutela dal fumo passivo negli ambienti di lavoro, in ambito sanitario, negli esercizi pubblici
• Promuovere programmi educativi contro l'inquinamento indoor per abitazioni libere dal fumo e la tutela dei soggetti più vulnerabili (bambini, anziani, malati)
3. Aiutare i fumatori a smettere
• Individuare tutti i soggetti che sono fumatori
• Raccomandare a tutti soggetti fumatori di smettere di fumare
• Fornire materiale cartaceo di supporto (manuali, opuscoli)
• Proporre a tutti i soggetti che vogliono smettere, la terapia cognitivo-comportamentale o il counseling professionale
• Proporre la terapia farmacologica a tutti i soggetti che fumano più di 10 sigarette al giorno o che risultino dipendenti al test di Fagerström

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

CONCLUSIONI

In considerazione delle conseguenze deleterie del fumo di sigaretta sui fattori di rischio cardiovascolare e sulla suscettibilità a sviluppare eventi cardiovascolari maggiori, è opportuno adottare in ciascun soggetto le raccomandazioni e le ipotesi di intervento riportate nella Tabella 19.

Take home messages

- Il fumo è responsabile di 3.5 milioni di decessi/anno al mondo e del 25% di decessi evitabili per cause cardiovascolari nei fumatori.
- Il rischio di malattia correlato al fumo ha una relazione dose-risposta, senza che vi sia un limite inferiore al di sotto del quale non si verificano effetti dannosi.
- Tutti i tipi di tabacco sono nocivi.
- A tutti i fumatori deve essere raccomandato di smettere di fumare e deve essere evitata l'esposizione al fumo passivo.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

11. Interventi sull'alimentazione

Giuliano Tocci

G Ital Cardiol 2018;19(2 Suppl 1):34S-35S

INTRODUZIONE

La prevenzione delle malattie cardiovascolari si basa fondamentalmente su una serie di interventi integrati e multidisciplinari, volti a correggere i fattori di rischio modificabili (sovrappeso, fumo, abuso di sostanze) ed impedire o rallentare la progressione di malattia dalle fasi iniziali ed asintomatiche dell'aterosclerosi fino allo sviluppo di condizioni clinicamente evidenti come infarto, ictus, scompenso cardiaco ed insufficienza renale. Tali interventi possono essere oggi basati sull'impiego di diverse classi di farmaci efficaci e sicuri, che consentono di controllare i fattori di rischio e ridurre notevolmente il rischio di sviluppare tali complicanze, sia in prevenzione primaria che secondaria. Tuttavia, è oramai dimostrato che l'approccio farmacologico da solo non basta. Pazienti affetti da malattie come ipertensione, dislipidemia, diabete, cardiopatia ischemica cronica o pregresso ictus in terapia farmacologica ottimale ed efficace, continuano a rimanere ad aumentato rischio di avere eventi cardiovascolari e cerebrovascolari. Tale condizione, nota come "rischio cardiovascolare residuo", può essere in parte, o del tutto, corretta attraverso interventi mirati sull'alimentazione e sullo stile di vita[86].

È noto, infatti, che abitudini alimentari non adeguate condizionano negativamente non soltanto l'efficacia della terapia farmacologica prescritta in termini di riduzione dei valori elevati, ad esempio di pressione arteriosa, colesterolo, glicemia, peso corporeo, ma anche la protezione dagli eventi cardiovascolari e cerebrovascolari conferita da tali terapie. Nello studio PURE recentemente pubblicato[148] è stata dimostrata una stretta correlazione tra il consumo eccessivo di cibi contenenti grassi e carboidrati e la mortalità per cause cardiovascolari in un'ampia coorte di soggetti adulti (oltre 135 000 persone di età compresa tra 35-70 anni, distribuite in 18 paesi dai 5 continenti e con un periodo di osservazione medio di oltre 7 anni). Nell stessa coorte è stato, peraltro, possibile dimostrare una riduzione della mortalità cardiovascolare in relazione al consumo di frutta e verdura[149] ed una riduzione dei valori pressori e dei livelli lipidici plasmatici in relazione all'uso di nutraceutici[150].

Per tali motivi, le raccomandazioni delle linee guida internazionali sono oggi concordi nel sottolineare l'importanza di un approccio terapeutico integrato, che sia basato non soltanto sull'uso di farmaci per il trattamento delle singole condizioni cliniche, ma anche su interventi volti a correggere abitudini alimentari sbagliate e potenzialmente dannose per la salute del singolo individuo[16].

INTERVENTI MIRATI SULL'ALIMENTAZIONE

Diversi sono gli interventi che possono essere applicati per mantenere una corretta alimentazione. Naturalmente, tali interventi possono essere adattati non soltanto alle esigenze nutritive del singolo individuo, ma anche alla fascia di età, alla regione/nazione di appartenenza, all'etnia e all'eventuale presenza di malattie concomitanti o comorbilità, che possono favorire la scelta verso alcuni tipi di alimenti e controindicarne l'uso di altri. A tale riguardo, ad esempio, la dieta di un soggetto che soffre di diabete mellito dovrà necessariamente essere povera di zuccheri, mentre quella di un soggetto affetto da insufficienza renale dovrà essere povera di proteine, ed, infine, quella di un soggetto affetto da ipertensione arteriosa dovrà essere a basso contenuto di sale.

Esistono, tuttavia, degli interventi che possono essere considerati "comuni", ossia applicabili in generale a tutti i soggetti adulti, indipendentemente dalle caratteristiche demografiche e geografiche sopradescritte ed a meno di precise controindicazioni legate ad eventuali comorbilità. Tra questi interventi è possibile sicuramente identificare in primo luogo un apporto di acidi grassi saturi <10% dell'apporto energetico totale, oppure la loro sostituzione con quelli monosaturi (derivanti principalmente dall'olio di oliva) e polinsaturi (contenuti all'interno di cibi come pesce azzurro, salmone, noci, mandorle)[85]. In secondo luogo, è opportuno mantenere un consumo giornaliero di sale non superiore ai 5 g al giorno. Infine, è fondamentale evitare o quantomeno ridurre considerevolmente il consumo non soltanto delle bevande alcoliche (vino e birra), ma soprattutto delle cosiddette "bevande addizionate" o "bevande edulcorate", che vengono consumate in eccesso soprattutto dai giovani e che contengono notevoli quantità di zuccheri ed aminoacidi.

DIETA MEDITERRANEA ED ALTRI MODELLI DI DIETA PER LA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE

Quando si parla di interventi sull'alimentazione non si possono non citare la dieta mediterranea ed altri modelli di dieta che sono impiegati per il controllo dei fattori di rischio, il raggiungimento degli obiettivi terapeutici raccomandati e per la prevenzione delle malattie cardiovascolari e cerebrovascolari.

La dieta mediterranea è considerata un modello di alimentazione corretta che comprende gruppi di nutrienti in proporzioni tali da renderla completa dal punto di vista del fabbisogno nutrizionale del nostro organismo[93,94]. Nell'ambito di questi componenti sono compresi un elevato consumo di verdura, frutta, legumi, cereali, pesce, olio di oliva, un moderato consumo di alcol, vino in particolare, ed un basso consumo di carne rossa, insaccati ed in generale grassi saturi (burro, formaggi, grassi animali).

In uno studio recente condotto in Spagna, circa 7500 soggetti ad elevato rischio cardiovascolare ma senza un precedente evento cardiovascolare sono stati randomizzati in tre gruppi, dei quali due destinati a ricevere una dieta mediterranea con due diversi tipi di supplementi (olio extra vergine di oliva oppure nocciole) ed un gruppo di controllo[93]. Al termine del periodo di osservazione ed in presenza di una buona aderenza ai regimi

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

dietetitci prescritti, entrambi i bracci in trattamento con dieta mediterranea hanno dimostrato una signficativa riduzione del rischio di sviluppare eventi cardiovascolari maggiori, in particolare ictus cerebrale, rispetto al gruppo di controllo. Inoltre, entrambi i tipi di dieta mediterranea hanno ridotto in modo non statisticamente significativo il rischio di mortalità per tutte le cause[93]. È, peraltro, interessante notare come i benefici derivanti dalla dieta mediterranea sono stati registrati proprio nei sottogruppi di pazienti a maggior rischio cardiovascolare (es. pazienti affetti da ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità), a sottolineare come questa tipologia di intervento sia di per sé efficace nel ridurre il rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare e non cardiovascolare nei soggetti a rischio[93].

Oltre alla dieta mediterranea, altri modelli di dieta possono essere applicati per migliorare il controllo dei fattori di rischio e ridurre l'incidenza di malattie cardiovascolari. Ad esempio, la dieta DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension) include una serie di interventi che mirano a ridurre i valori di pressione arteriosa[88]. Tra questi interventi è compresa l'abolizione dell'assunzione di sale e di alcol, la riduzione di carichi glicemici eccessivi, di acidi grassi saturi ed idrogenati, l'aumento del consumo di cibi contenenti potassio e magnesio e di acidi grassi essenziali, ricchi in omega-3.

CONCLUSIONI

Gli interventi sulle abitudini alimentari rappresentano uno strumento efficace, ad ampia diffusione e a basso costo, in grado di contribuire in modo sostanziale alla prevenzione delle malattie cardiovascolari e cerebrovascolari. Tali tipi di interventi, basati sostanzialmente sull'adozione dei principi della dieta mediterranea, hanno dimostrato di contribuire alla riduzione dei valori di pressione arteriosa, di colesterolemia, di glicemia e di peso corporeo, incidendo quindi in modo favorevole sul controllo dei principali fattori di rischio responsabili dello sviluppo degli eventi cardiovascolari maggiori, come infarto ed ictus.

Take home messages

- L'adozione di un corretto stile di vita e di una sana alimentazione è efficace nel ridurre il rischio cardiovascolare residuo.
- L'applicazione di un approccio terapeutico integrato è fondamentale per coniugare i benefici derivanti dal trattamento farmacologico e dagli interventi volti a modificare le abitudini alimentari.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

12.
Interventi su sovrappeso e obesità

Guido Salvetti, Carlo Rotella

G Ital Cardiol 2018;19(2 Suppl 1):36S-38S

INTRODUZIONE

Il sovrappeso/obesità può essere definita una condizione cronica caratterizzata da un eccessivo peso corporeo per accumulo di tessuto adiposo in misura tale da influire negativamente sullo stato di salute. Per quantificare l'eccesso di tessuto adiposo viene utilizzato il calcolo dell'indice di massa corporea (IMC) che deriva dal rapporto fra il peso espresso in chilogrammi e l'altezza espressa in metri al quadrato (Tabella 20). Questo indice non consente di distinguere il contributo dato dalla massa grassa e dalla massa magra (muscolare ed ossea) e non tiene conto della distribuzione del tessuto adiposo. A tal proposito è importante sottolineare che le diverse complicanze dell'obesità dipendono in parte dall'eccesso di massa adiposa e in larga misura dalla sua localizzazione[151].

La piramide di trattamento del sovrappeso/obesità vede alla base le modificazioni dello stile di vita, mediante programmi di corretto comportamento alimentare associati ad una rieducazione in ambito motorio. L'applicazione di tali misure è comunque difficile, soprattutto nel lungo periodo. Laddove le modificazioni dello stile di vita non producano risultati soddisfacenti e nei casi più gravi, è utile valutare la possibilità di ricorrere ad una terapia farmacologica o prendere in considerazione la chirurgia bariatrica.

Per meglio caratterizzare il paziente sovrappeso/obeso, la Società Italiana dell'Obesità (SIO) ha elaborato un algoritmo di cura, che mette a disposizione del clinico uno strumento utile per l'inquadramento diagnostico e terapeutico del paziente[152]. Tale algoritmo è stato sviluppato sulla base del sistema di stadiazione Edmonton Obesity Staging System (EOSS), che comprende 5 stadi a gravità crescente che tengono conto non solo del grado di obesità ma anche delle patologie ad essa associate[153].

È importante sottolineare che il trattamento deve essere in ogni caso adattato al singolo paziente, tenendo in considerazione le aspettative di riduzione ponderale e di miglioramento delle complicanze, nonché il rapporto costo-beneficio relativo alle specifiche opzioni terapeutiche.

Tabella 20. Categorie di indice di massa corporea (IMC).

Categoria	IMC (kg/m^2)
Sottopeso	<18.5
Normopeso	18.5-24.9
Sovrappeso	25-29.9
Obesità di grado 1	30-34.9
Obesità di grado 2	35-39.9
Obesità di grado 3	≥40

TERAPIA FARMACOLOGICA DELL'OBESITÀ

La terapia farmacologica va ad aggiungersi alla terapia di base, cioè alla restrizione calorica, alla terapia comportamentale e all'attività fisica.

Le indicazioni alla terapia farmacologica prevedono l'assunzione dei farmaci in pazienti con IMC >30 kg/m^2 anche in assenza fattori di rischio o malattie concomitanti, e in quelli con IMC >27 kg/m^2 in presenza di fattori di rischio (età, ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete mellito di tipo 2, ecc.).

La scelta di attuare la terapia farmacologica deve essere fatta in ogni caso sulla base del quadro clinico individuale. In generale, dovrebbe essere presa in considerazione dopo che è stata valutata l'efficacia dello stile di vita e quando tali presidi non si siano dimostrati sufficientemente validi nell'ottenere un significativo calo ponderale e/o nel mantenimento del peso perso. Insieme al paziente bisogna decidere quando iniziare la terapia e quale farmaco scegliere, in base al meccanismo d'azione e agli eventuali effetti collaterali.

Attualmente sono tre i farmaci approvati per la cura dell'obesità nel soggetto adulto ed in commercio in Italia: orlistat 120 mg (disponibile dal 1999), liraglutide 3.0 mg (disponibile dal 2015) e l'associazione fissa naltrexone/bupropione (approvata nel marzo 2015 ma in commercio solo dal novembre 2017).

L'orlistat inibisce la lipasi gastrointestinale impedendo l'assorbimento di una percentuale di grassi ingeriti, che vengono eliminati attraverso le feci. Al dosaggio massimo di 120 mg 3 volte al giorno l'assorbimento dei grassi alimentari viene ridotto fino al 30%[154]. È in commercio nella formulazione da 120 mg, con obbligo di ricetta, e alla posologia ridotta di 60 mg, senza obbligo di ricetta. L'orlistat ha un assorbimento sistemico del tutto trascurabile (inferiore all'1% della dose somministrata) e non determina inibizione delle lipasi tissutali. L'escrezione urinaria è, ovviamente, minima, mentre è elevata quella attraverso le feci (>96% della dose totale).

Gli studi hanno dimostrato che l'assunzione di orlistat accompagnata da una dieta ipocalorica e attività fisica porta ad una perdita di peso maggiore di 2-3 kg rispetto al solo cambiamento dello stile di vita. Il trattamento con orlistat si può associare ad un miglioramento delle comorbilità, con riduzione dei livelli di emoglobina glicata (HbA_{1c}) e dei lipidi circolanti[155]. I dati sulla sicurezza ed efficacia dell'impiego di orlistat alla posologia di 120 mg x 3/die hanno mostrato un buon profilo in più di 3000 pazienti seguiti per 4 anni[156]. La terapia con orlistat si è dimostrata efficace nel ridurre il peso corporeo e l'incidenza di diabete mellito di tipo 2, con una significativa riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare[156]. La comparsa di effetti collaterali a livello del tratto gastro-intestinale, quali crampi, flatulenza con borborigmi, feci grasse e incontinenza fecale, è principalmente legata alla mancata aderenza del paziente alle indicazioni dietetiche.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

La liraglutide è un analogo del "glucagon-like peptide 1" (GLP-1) umano, con un'omologia di sequenza degli aminoacidi del 97% rispetto al GLP-1 umano endogeno. Liraglutide si lega al recettore del GLP-1 attivandolo in modo prolungato. Il GLP-1 è un regolatore fisiologico dell'appetito e del consumo di cibo ma l'esatto meccanismo d'azione non è del tutto noto. I recettori per il GLP-1 sono espressi in molti tessuti quali il sistema nervoso centrale, il ganglio nodoso, il polmone, il pancreas, il cuore, lo stomaco e l'intestino, il rene e l'endotelio vascolare[157]. Il GLP-1 esplica la sua azione mediante la riduzione della velocità di svuotamento gastrico, promuovendo a livello centrale sazietà e riduzione dell'appetito e favorendo un aumento della massa beta-cellulare attraverso una riduzione dell'apoptosi.

Liraglutide, dapprima sviluppata ed approvata per la cura del diabete mellito di tipo 2 alla dose di 1.2 e 1.8 mg/die, è stata successivamente sperimentata ed approvata per la cura dell'obesità anche nel paziente sovrappeso/obeso non diabetico, alla dose di 3 mg/die. Liraglutide viene somministrata per via sottocutanea in un'unica dose giornaliera a partire dalla posologia di 0.6 mg. Nel paziente obeso la dose deve essere incrementata di 0.6 mg almeno ogni 7 giorni fino a raggiungere la posologia massima di 3.0 mg.

Nel paziente sovrappeso/obeso l'efficacia e la sicurezza di liraglutide per la gestione del peso corporeo in combinazione con un ridotto apporto calorico e con un aumento dell'attività fisica sono state valutate in quattro studi di fase 3, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, nei quali sono stati arruolati complessivamente 5358 pazienti. Lo studio più numeroso è stato lo studio SCALE Obesity and Prediabetes, della durata di 56 settimane, per la valutazione del calo ponderale in 3731 pazienti obesi e in sovrappeso con una delle seguenti condizioni: pre-diabete, ipertensione o dislipidemia[158]. Il 61% presentava pre-diabete al momento dell'arruolamento. Con liraglutide è stato raggiunto un calo ponderale nei pazienti sovrappeso/obesi a 56 settimane di circa il 6% superiore al gruppo placebo, senza differenza fra pazienti normo-tolleranti e pre-diabetici. Anche la percentuale di pazienti che hanno conseguito un calo ponderale maggiore del 5% o del 10% è risultata superiore con liraglutide rispetto al placebo[158].

Gli altri tre studi che hanno tutti dimostrato una superiorità di liraglutide rispetto a placebo nei confronti dei diversi obiettivi sono stati: SCALE Diabetes[159], SCALE Sleep Apnea[160] e SCALE Maintenance[161]. In generale, in tutti gli studi SCALE il farmaco è stato ben tollerato e gli eventi avversi più frequenti sono stati quelli gastro-intestinali tipo nausea, vomito, diarrea e stipsi. Inoltre, si è osservato un aumento della frequenza cardiaca media di 2-3 b/min, reversibile con la sospensione del trattamento.

La sicurezza cardiovascolare di liraglutide (utilizzata alla posologia di 1.8 mg) è stata valutata e confermata dai risultati dello studio LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) in 9340 adulti con diabete mellito di tipo 2 a elevato rischio cardiovascolare, dove i pazienti trattati con liraglutide hanno avuto una minore incidenza di eventi cardiovascolari e di morte per qualsiasi causa rispetto ai pazienti trattati con placebo[162].

Bupropione/naltrexone (360/32 mg) è una combinazione farmacologica in commercio negli Stati Uniti (con il nome di Contrave), approvato dalla European Medicines Agency il 26 marzo 2015 e in commercio in Italia dal novembre 2017 con il nome commerciale di Mysimba. Il bupropione è un antidepressivo usato anche nella disassuefazione dal fumo mentre il naltrexone è un antagonista dei recettori μ degli oppioidi, usato prevalentemente per il trattamento della dipendenza da oppioidi e da alcol. Il razionale di questa associazione precostituita dipende dall'azione sinergica che i due componenti esercitano a livello ipotalamico, con un effetto stimolatorio sui neuroni POMC maggiore rispetto a quello che si determina con la somministrazione separata dei due farmaci[163].

L'associazione viene somministrata in compresse a rilascio prolungato con dosi crescenti a partire da una compressa al giorno (un quarto della dose piena con 8 mg di naltrexone e 90 mg di bupropione) con incrementi ogni 7 giorni fino alla dose massima di 32/360 mg, assumendo 2 compresse ogni 12 ore. Il dosaggio pieno si raggiungerà quindi dopo almeno 4 settimane dall'inizio del trattamento per cercare di evitare gli effetti collaterali più comuni.

L'efficacia e la sicurezza dell'associazione è stata valutata in quattro studi di fase 3, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, denominati COR (Contrave Obesity Research), che includevano pazienti sovrappeso e obesi[164-167]. In tutti gli studi i pazienti arruolati erano tenuti a modificare il loro stile di vita adottando una dieta ipocalorica e una regolare attività fisica. Negli studi COR la somministrazione del farmaco è stata eseguita a dosi crescenti partendo da un quarto della posologia e il dosaggio pieno è stato raggiunto alla quarta settimana dall'inizio del trattamento. I soggetti sono stati trattati con una combinazione fissa di 32 mg/die di naltrexone a lento rilascio (SR) e di 360 mg/die di bupropione SR o placebo per 56 settimane. La combinazione si è mostrata superiore di circa il 5% nell'indurre un calo ponderale rispetto al gruppo placebo. Anche la percentuale di pazienti che ha ottenuto un calo ponderale maggiore al 5% o al 10% è stata significativamente superiore nel gruppo trattato. L'efficacia dell'associazione è stata documentata già a partire dalla quarta settimana, si è mantenuta per tutta la durata dello studio ed è risultata più marcata nei soggetti che hanno completato le 56 settimane di trattamento. Gli effetti collaterali maggiormente riscontrati e riportati sono stati nausea, stipsi, cefalea, vomito e vertigini.

Dati rassicuranti ma parziali sulla sicurezza cardiovascolare derivano da un primo studio[168] che, essendo stato interrotto anticipatamente, ha determinato la necessità di un nuovo trial che terminerà nel 2022.

CHIRURGIA BARIATRICA

Le indicazioni alla chirurgia bariatrica risalgono ai primi anni '90 e successivamente sono state perfezionate ed adottate sia a livello internazionale[169-171] che nazionale dalla Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità (SICOB)[172]. Le linee guida adottate dalla SICOB comprendono le indicazioni, la valutazione e la preparazione pre-operatoria del paziente obeso, la scelta dell'intervento, il trattamento peri-operatorio e l'impostazione e la condotta del follow-up[172].

In generale le indicazioni per poter ricorrere alla chirurgia bariatrica nei pazienti obesi comprendono: 1) pazienti di età tra i 18 ed i 65 anni; 2) IMC >40 kg/m^2 anche in assenza di comorbilità o IMC >35 kg/m^2 in presenza di comorbilità tra quelle classicamente associate all'obesità; 3) durata di obesità superiore ai 5 anni; 4) precedente dimostrato fallimento di tentativi di calo ponderale e/o di mantenere la perdita di peso

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

con tecniche non chirurgiche; 5) piena disponibilità del paziente ad un prolungato follow-up post-operatorio.

Nei pazienti obesi diabetici numerosi studi degli ultimi anni hanno dimostrato l'efficacia della chirurgia in pazienti con IMC >30 e <35 kg/m^2. Pertanto i pazienti con diabete mellito di tipo 2 e con IMC >30 kg/m^2 sono candidabili alla chirurgia bariatrica.

Nelle varie tipologie di pazienti obesi si considera un valore di minimo di IMC al di sotto del quale la terapia chirurgica non dovrebbe, in linea di massima e salvo casi eccezionali, essere presa in considerazione. Un calo ponderale ottenuto con un trattamento pre-operatorio non rappresenta una controindicazione alla chirurgia bariatrica prevista, anche se l'IMC raggiunto al momento dell'intervento è inferiore a quello previsto dalle indicazioni. Le comorbilità classicamente associate all'obesità che possono quindi giustificare la terapia chirurgica nei pazienti con IMC 35-40 kg/m^2 (malattie metaboliche, patologie cardiorespiratorie, gravi malattie articolari, ecc.) sono quelle che contribuiscono significativamente alla morbilità e mortalità del paziente obeso e sono suscettibili di miglioramento con il calo ponderale ottenuto con la chirurgia. Anche la Società Italiana dell'Obesità (SIO) e l'Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica (ADI) negli standard italiani per la cura dell'obesità 2016-2017 recentemente pubblicati si allineano a queste indicazioni[173].

Vari studi controllati anche nel lungo periodo hanno confermato la validità delle indicazioni proposte. Il principale è sicuramente rappresentato dallo studio SOS (Swedish Obesity Subjects)[174], uno studio in cui circa 2000 pazienti trattati con varie tecniche chirurgiche è stato paragonato allo stesso numero di pazienti, con caratteristiche simili, trattati con terapia convenzionale. Il significativo maggiore calo ponderale mantenuto a 10 anni dall'intervento nei pazienti chirurgici si associa ad una maggiore frequenza di remissione della patologia metabolica, ad una riduzione altamente significativa dell'incidenza di nuovi casi diabete, ad una riduzione degli eventi cardiovascolari fatali e non fatali nonché alla riduzione della mortalità totale con un follow-up medio di circa 11 anni dall'intervento. La conferma della riduzione della mortalità nei pazienti con grave obesità trattati con chirurgia bariatrica rispetto agli stessi pazienti non trattati chirurgicamente deriva da ulteriori studi retrospettivi racchiusi in una meta-analisi[175]. Bisogna specificare che la chirurgia bariatrica deve essere eseguita in strutture dedicate che posseggano competenze e requisiti adeguati. La gestione del paziente obeso richiede la presenza di una équipe multidisciplinare dedicata, di personale medico e paramedico con capacità di inquadramento diagnostico e di selezione secondo criteri di appropriatezza. Sarà così possibile effettuare un'adeguata preparazione pre-operatoria del paziente obeso, effettuare una corretta scelta dell'intervento, impostare e garantire un adeguato follow-up post-operatorio.

Le controindicazioni specifiche per la chirurgia bariatrica possono essere così riassunte[172]:

- assenza di un periodo di trattamento medico verificabile e/o paziente incapace di partecipare ad un prolungato protocollo di follow-up e/o paziente incapace di prendersi cura di se stesso in assenza di adeguato supporto familiare;
- presenza di disordini psicotici, depressione grave, disturbi della personalità e del comportamento alimentare valutati da uno psichiatra o da uno psicologo con competenze specifiche. In presenza di gravi quadri di psicopatologia l'indicazione all'intervento può essere posta solo eccezionalmente per gravi motivi medici e sempre con il consenso dello psichiatra di riferimento;
- alcolismo e tossicodipendenza;
- presenza di malattie con ridotta aspettativa di vita.

I diversi tipi di intervento possono essere divisi in base al loro meccanismo d'azione e devono essere eseguiti con tecnica laparoscopica che rappresenta il "gold standard" e solo cause di forza maggiore determinano la necessità di ricorrere alla tecnica laparotomica[172]. Le principali tipologie di intervento che risultano sostenute da studi adeguati con casistiche sufficientemente ampie e con prolungato follow-up sono le seguenti: bendaggio gastrico regolabile; gastroplastica verticale; "sleeve gastrectomy"; bypass gastrico; bypass gastrico ad anastomosi singola (mini bypass gastrico); diversione biliopancreatica secondo Scopinaro; diversione biliopancreatica con switch duodenale.

CONCLUSIONI

L'obesità può essere definita una condizione cronica caratterizzata da un eccessivo peso corporeo per accumulo di tessuto adiposo in misura tale da influire negativamente sullo stato di salute. Tale condizione clinica influisce negativamente sul rischio di sviluppare complicanze cardiovascolari e metaboliche, per cui può essere richiesto (soprattutto negli stadi elevati di patologia) un trattamento farmacologico e non farmacologico, che possa comprendere non solo modificazioni dello stile di vita, ma anche interventi di correzione chirurgica. È importante sottolineare che il trattamento deve essere in ogni caso adattato al singolo paziente, tenendo in considerazione le aspettative di riduzione ponderale e di miglioramento delle complicanze, nonché il rapporto costo-beneficio relativo alle specifiche opzioni terapeutiche.

Take home messages

- Il sovrappeso/obesità è una condizione caratterizzata da eccessivo accumulo di tessuto adiposo che viene quantificato mediante il calcolo dell'indice di massa corporea.
- La terapia di base per il trattamento del sovrappeso/obesità è costituita dalle modificazioni dello stile di vita, da una sana alimentazione e dalla pratica di attività fisica.
- In caso di insuccesso della terapia di base, attualmente sono tre i farmaci approvati per la cura dell'obesità nel soggetto adulto ed in commercio in Italia: orlistat 120 mg, liraglutide 3.0 mg e l'associazione fissa naltrexone/bupropione.
- In particolari categorie di pazienti obesi può essere presa in considerazione la chirurgia bariatrica.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

13. Gestione e prescrizione dell'attività fisica/training fisico

Roberto F.E. Pedretti, Patrizio Sarto

G Ital Cardiol 2018;19(2 Suppl 1):39S-42S

INTRODUZIONE

Secondo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), per attività fisica si intende qualsiasi movimento corporeo prodotto dai muscoli scheletrici che richieda un dispendio energetico[176]. Nella pratica di ogni giorno si tende, però, a confondere un programma di esercizio fisico con l'attività fisica e l'attività motoria. L'attività fisica comprende varie forme di movimento oltre lo sport, come camminare, andare in bicicletta, fare le faccende domestiche, ballare, giocare, svolgere il proprio lavoro, etc. L'esercizio fisico è quindi solo uno dei modi con cui è possibile essere fisicamente attivi; non è sinonimo di attività fisica, è semplicemente una sottocategoria della stessa. Esso può essere definito come «un'attività fisica programmata, strutturata, ripetitiva, il cui obiettivo è quello di migliorare o mantenere uno stato di efficienza fisica (fitness)»[176].

L'inattività fisica, d'altro canto, è identificabile come il quarto fattore di rischio di mortalità globale (responsabile del 6% di tutti decessi). È preceduta solo dall'ipertensione arteriosa (responsabile del 13% delle morti), dal fumo (9%) e dall'iperglicemia (6%), a seguire il sovrappeso e l'obesità (5%). Inoltre, l'inattività fisica è causa di circa il 21-25% dei tumori di mammella e colon, del 27% dei casi di diabete e di circa il 30% dei casi di cardiopatia ischemica[177]. Per tale motivo, nella pubblicazione del 2010 Global Recommendations on Physical Activity for Health[178], l'OMS, allineandosi con le linee guida americane[179], definiva i livelli di attività fisica raccomandati per tre gruppi di età: giovani (5-17 anni), adulti (18-64 anni) e anziani (≥65 anni).

A seguire la sintesi delle raccomandazioni:

- per bambini e ragazzi (5-17 anni): almeno 60 minuti al giorno di attività moderata-vigorosa, includendo almeno 3 volte alla settimana esercizi per la forza, che possono consistere in giochi di movimento o attività sportive;
- per gli adulti (18-64 anni): almeno 150 minuti alla settimana di attività moderata o 75 minuti di attività vigorosa (o combinazioni equivalenti delle due) in sessioni di almeno 10 minuti per volta, con rafforzamento dei maggiori gruppi muscolari da svolgere almeno 2 volte alla settimana;
- per gli anziani (≥65 anni): le indicazioni sono le stesse degli adulti, con l'avvertenza di svolgere anche attività orientate all'equilibrio per prevenire le cadute. Chi fosse impossibilitato a seguire in pieno le raccomandazioni, deve fare attività fisica almeno 3 volte alla settimana e adottare uno stile di vita attivo adeguato alle proprie condizioni.

CRITERI GENERALI PER LA PRESCRIZIONE DI UN PROGRAMMA DI ESERCIZIO FISICO STRUTTURATO

La corretta prescrizione di un programma di esercizio fisico prevede la definizione dei seguenti parametri: tipologia di esercizio, intensità, durata e frequenza (numero di sedute nel tempo) e modalità di allenamento.

Tipologia di esercizio

Per tipologia di esercizio si intende la specifica attività utilizzata nella seduta di training: pedalare, nuotare, camminare, esercizi a corpo libero con o senza carico o esercizi utilizzando macchine isotoniche. La selezione dell'attività dipenderà dalle preferenze del soggetto, dall'obiettivo prefissato, dalle eventuali comorbilità, dai costi e da altre variabili individuali e situazionali.

Intensità

L'intensità viene definita comunemente utilizzando parametri quali:

- percentuale della frequenza cardiaca massima (FC max), stimata abitualmente con la formula classica: 220 – età del soggetto;
- percentuale della frequenza cardiaca di riserva ("heart rate reserve", HRR) + FC a riposo;
- percentuale del massimo consumo di ossigeno (VO_2 max);
- carico di lavoro;
- livello di sforzo percepito.

È necessario però precisare che nei soggetti affetti da patologia cardiovascolare non deve essere utilizzata la FC max teorica bensì quella effettiva, vale a dire quella raggiunta durante un test da sforzo in terapia farmacologica ottimizzata.

Riferendosi alla prescrizione di esercizio fisico in soggetti con patologie cardiovascolari, sarebbe preferibile utilizzare, perché maggiormente correlata con i parametri derivati dal VO_2 max, la HRR che rappresenta la differenza tra la FC max (raggiunta durante la prova da sforzo) e la FC a riposo (misurata prima di intraprendere qualsiasi sforzo fisico e in condizioni di assoluto rilassamento). Karvonen e Vuorimaa negli anni '80[180] introdussero una formula per il calcolo della FC allenante basata sulla HRR: [(FC max – FC a riposo) × % intensità] + FC a riposo.

Il calcolo dell'intensità nella prescrizione dell'esercizio fisico in soggetti affetti da cardiopatia dovrebbe essere nella pratica clinica basato su tale formula che, rispetto alla percentuale della FC max, tiene conto della FC a riposo che non solo differisce da individuo a individuo ma che viene notevolmen-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

te influenzata dalla terapia beta-bloccante (terapia assunta in un'alta percentuale di pazienti cardiopatici).

Un'ulteriore modalità di calcolo dell'intensità dell'esercizio è rappresentata dalla percentuale del VO_2 max che rappresenta la massima potenza che la macchina umana può esprimere sulla base dei processi metabolici ossidativi.

Anche per il VO_2 vale quanto detto per la FC: nel contesto delle patologie cardiovascolari non si può utilizzare un valore teorico o stimato ma solo il valore reale misurato, cioè il VO_2 più alto raggiunto durante un test da sforzo in terapia farmacologica ottimizzata, comunemente indicato come VO_2 di picco.

Ulteriori modalità disponibili per definire l'intensità dell'esercizio sono il carico di lavoro e il livello di sforzo percepito.

Il carico di lavoro può essere espresso in Watt o velocità + pendenza se si fa riferimento ad un ergometro e in kg se si fa riferimento a un bilanciere o a una macchina isotonica.

Il livello di sforzo percepito per eseguire una data attività si rileva comunemente utilizzando la scala di Borg[181], una scala di 15 numeri crescenti (da 6 a 20). I punti della scala sono in relazione con i valori della FC durante uno sforzo fisico: in particolare, il valore più basso della scala (#6) corrisponde idealmente a 60 b/min, mentre il valore più alto (#20) corrisponde ad una FC di 200 b/min.

Basandosi su tali concetti l'American College of Sports Medicine[182], nel 1998, suddivise l'intensità dell'esercizio in sei diversi livelli: molto leggera, leggera, moderata, vigorosa, molto intensa e massimale. I livelli comunemente utilizzati per la prescrizione dell'esercizio fisico sono quindi i seguenti:

1. *intensità lieve*:
- 35-55% della FC max teorica o reale,
- 20-40% di HRR + FC a riposo,
- 20-40% del VO_2 di picco o di riserva,
- 10-11 della scala di Borg 6/20;

2. *intensità moderata*:
- 55-70% della FC max teorica o reale,
- 40-60% di HRR + FC a riposo,
- 40-60% del VO_2 di picco o di riserva,
- 12-13 della scala di Borg 6/20;

3. *intensità vigorosa*:
- 70-89% della FC max teorica o reale,
- 60-84% della HRR + FC a riposo,
- 60-84% del VO_2 di picco o di riserva,
- 14-16 della scala di Borg 6/20.

L'intensità può essere valutata, inoltre, in maniera assoluta, come quantità di energia consumata per minuto di attività, distinguendola in:

- lieve: 1.1-2.9 volte il consumo energetico a riposo (o MET, equivalente metabolico);
- moderata: 3.0-5.9 volte il consumo energetico a riposo;
- vigorosa: >6.0 volte il consumo energetico a riposo.

In mancanza di sistemi di monitoraggio (cardiofrequenzimetro, misura del VO_2), qualitativamente, l'intensità moderata può essere definita come un esercizio tale da far aumentare la FC e la sudorazione permettendo al contempo di sostenere una conversazione. L'intensità vigorosa, invece, è quel tipo di esercizio in grado di causare un significativo aumento della FC e della frequenza respiratoria permettendo al contempo di pronunciare solo poche parole senza fermarsi per riprendere fiato.

Durata e frequenza

Oltre al parametro intensità, per una corretta prescrizione, dovranno essere specificate anche la durata e la frequenza degli allenamenti. Per la durata, come indicato dalle linee guida europee[16] in prevenzione primaria, si raccomandano almeno 2.5 ore alla settimana di attività ad intensità moderata oppure almeno 1.25 ore alla settimana di attività vigorosa oppure una combinazione tra le due (ricordando che 2 minuti di attività moderata corrispondono grosso modo a 1 minuto di attività intensa). In prevenzione secondaria, è raccomandata, invece, un'attività aerobica di intensità da moderata a vigorosa (naturalmente dopo attenta stratificazione del rischio cardiovascolare del soggetto), per almeno 30 minuti per sessione con una frequenza di almeno 3 sessioni settimanali.

Modalità di allenamento

Tradizionalmente in Italia la modalità di allenamento più diffusa e utilizzata anche in ambito riabilitativo è quella a carico costante. Tuttavia, la letteratura scientifica è ormai concorde nel considerare efficace e sicuro anche il lavoro intervallato. Questo tipo di allenamento, della durata di 20-30 minuti, prevede la successione di brevi fasi di lavoro ad alta intensità, seguite da fasi di durata analoga (o lievemente superiore) di recupero con un lavoro muscolare blando. I carichi di lavoro, la durata e l'intensità devono essere stabiliti in base alle caratteristiche cliniche del soggetto, avvalendosi di protocolli sia ad alta sia a bassa intensità.

Rispetto ai protocolli standard di allenamento a carico costante, con questo tipo di attività si otterrebbero risultati analoghi o lievemente superiori in termini di incremento del VO_2 max e di riduzione del consumo miocardico d'ossigeno per carichi di lavoro sottomassimali, mentre migliorerebbe, in modo più evidente, la soglia anaerobica. Ciò consentirebbe l'esecuzione in maniera più agevole di molte attività della vita quotidiana, generalmente eseguite a un'intensità di lavoro che, per soggetti ischemici, può essere proprio quella della soglia anaerobica[183].

Nello studio randomizzato di Wisløff et al.[184], condotto in pazienti con scompenso cardiaco post-infartuale, l'"interval training" è apparso superiore rispetto all'esercizio a carico costante, continuo, a intensità moderata, in quanto capace di agire sul rimodellamento del ventricolo sinistro, sulla capacità aerobica, sulla funzione endoteliale e sulla qualità di vita. Il motivo di tale risultato è ancora in parte sconosciuto, ma è ragionevole pensare che un più alto stress durante le fasi di lavoro a elevata intensità determini una maggiore risposta a livello cellulare e molecolare[185].

Non è tuttavia del tutto chiara quale sia la migliore modalità di svolgimento del training, sebbene quello intervallato paia superiore anche in una recente meta-analisi[186]. Dal punto di vista pratico, bisogna infatti anche chiedersi in quali contesti il paziente potrebbe continuare a svolgere questo tipo di attività (interval training) in sicurezza, una volta terminato il periodo di "esercizio supervisionato". Pur riconoscendo i risultati ottenuti e ottenibili con l'interval training, gli autori prediligono ancora l'allenamento a carico costante. Esso dà una maggiore certezza che i pazienti possano efficacemente svolgerlo dopo la dimissione, mantenendo, in sicurezza, l'intensità dell'esercizio entro i livelli testati e verificati durante il periodo supervisionato.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

IL TRAINING "AEROBICO" DELLA FORZA

L'esercizio di forza non è da considerare, come si può pensare, un esercizio finalizzato solo a sviluppare i muscoli scheletrici, ma è bene sottolineare che i benefici ottenibili in termini di salute dipendono molto dall'intensità e dalle modalità di esecuzione. L'esercizio aerobico (a carico costante) determina notoriamente un miglioramento della capacità e potenza aerobica, di molte variabili cardiopolmonari e metaboliche, e ha una maggiore efficacia sui fattori di rischio cardiovascolare. Viceversa, l'esercizio di forza agisce maggiormente a livello del muscolo, aumentando la forza massima, la resistenza e la massa, e determinando modificazioni ultrastrutturali e a livello della funzione neuro-muscolare, che hanno effetti non trascurabili sulla qualità di vita. Anche l'esercizio di forza, però, effettuato con opportune intensità e modalità, può determinare gli stessi adattamenti cardiopolmonari dell'esercizio aerobico, divenendo, pertanto, non più un mero "esercizio di pressione". La corretta prescrizione di un allenamento di forza dovrà prevedere la definizione dei seguenti elementi:

- il carico da utilizzare (kg), l'attenzione alla durata della fase concentrica ed eccentrica, il numero di ripetute e di serie e il tempo di recupero tra le serie;
- la FC da non superare;
- indicazioni su come evitare la manovra di Valsalva;
- la frequenza di allenamento (numero di sedute alla settimana).

Prima di poter prescrivere un programma di allenamento della forza, è necessario effettuare un test di stima della forza massima per definire il carico (kg) da utilizzare. Nei pazienti coronaropatici, in particolare se con disfunzione ventricolare sinistra e con comorbilità è preferibile impiegare un test submassimale, scegliendo l'esecuzione con un solo arto (per evitare un eccessivo aumento del post-carico), cercando di individuare il carico che il paziente può spingere da un minimo di 8 ad un massimo di 12 ripetute. Il carico e il numero di ripetute ottenuti, grazie alla formula di Brzycki, indicherà la forza massimale del soggetto [una ripetizione massima (1RM) teorica = carico sollevato (kg)/1.0278 – (0.0278 * numero di ripetizioni eseguite] sulla scorta della quale 1RM si definirà l'intensità dell'allenamento.

Per la stima della forza massima del quadricipite femorale alla "leg press" orizzontale è opportuno prevedere un carico di partenza corrispondente al 50% del peso corporeo del soggetto ad esecuzione monopodalica, con incrementi progressivi di 20 kg; nei soggetti fortemente decondizionati, con storia più lunga di malattia e a maggiore rischio cardiovascolare sono invece utilizzabili incrementi di 10 kg. Il test di valutazione della forza, come qualsiasi altro test di valutazione nei soggetti a rischio, dovrà essere effettuato sotto la supervisione del personale sanitario, con controllo della FC in telemetria e della pressione arteriosa (misurata al termine di ogni serie di spinta); inoltre dovrà essere sempre vietata la manovra di Valsalva.

È bene ricordare che[187]:

- un'intensità lieve corrisponderà al 30-49% di 1RM;
- un'intensità moderata corrisponderà al 50-69% di 1RM;
- un'intensità vigorosa corrisponderà al 70-84% di 1RM.

Per ottenere un allenamento aerobico della forza va considerata non solo l'intensità dell'esercizio, o meglio i chili da spostare (espressi in percentuale del carico stimato durante il test di valutazione), ma anche il numero di ripetute e di serie da effettuare. Viene, inoltre, imposto anche un tempo di esecuzione del movimento che non dovrà essere superiore ai 2 secondi per la fase concentrica (fase di spinta) e ai 2 secondi per la fase eccentrica (fase di ritorno), con un tempo di recupero di 1 minuto. Una tempistica di esecuzione così scandita si è dimostrata necessaria in quanto, lasciando libertà di movimento al soggetto (con movimenti spesso più veloci), si tende a sconfinare nel lavoro anaerobico. L'altro parametro che deve essere aggiunto, quando si prescrive un esercizio di forza, è la FC da non superare, che di solito è quella della soglia aerobica ottenuta durante il test da sforzo cardiopolmonare.

L'esercizio di forza è da ritenersi sicuro, non comportante rischi cardiovascolari di rilievo, se effettuato ad intensità lieve-moderata e con una corretta tecnica di respirazione, evitando la manovra di Valsalva (espirando durante la fase di contrazione ed inspirando durante la fase di rilassamento). Solitamente, l'allenamento dovrebbe essere effettuato 2 volte alla settimana.

Comunemente, le linee guida propongono un'intensità di esercizio che può andare dal 30% all'80% di 1RM, secondo la patologia[188,189]. Utile accorgimento è far sempre precedere il test di forza e l'allenamento della forza da almeno 2 settimane di condizionamento aerobico.

Secondo le linee guida europee per lo scompenso cardiaco è raccomandata un'intensità iniziale pari al 30-40% di 1RM per gli arti superiori e al 50-60% di 1RM per gli arti inferiori[190]. Il carico iniziale deve essere tale da consentire 8-12 ripetizioni per serie nei soggetti sani sedentari o 10-15 ripetizioni a un più basso livello di resistenza (es. <40%) nei soggetti cardiopatici.

L'ESERCIZIO FISICO STRUTTURATO NEI PAZIENTI CARDIOPATICI: DOVE

Il problema del "dove" non si pone in modo significativo nel contesto della prevenzione primaria. Invece assume un ruolo significativo nel contesto della prevenzione secondaria dove il training fisico viene prescritto e somministrato a "pazienti".

Senza dubbio la prima fase di prescrizione e di somministrazione del training fisico in un paziente cardiopatico dovrà essere svolta in una U.O. di Cardiologia Riabilitativa, come componente irrinunciabile di un intervento multidisciplinare riabilitativo. Ciò che andrà differenziato sarà il contesto organizzativo che potrà variare dal regime di degenza ordinaria a quello ambulatoriale (complesso o semplice) in funzione delle condizioni cliniche e della gravità del paziente.

Una volta terminato l'intervento riabilitativo, i pazienti dovrebbero proseguire il loro programma di allenamento sul territorio, secondo la prescrizione del medico, in palestre private o in autonomia presso il proprio domicilio. La scelta del percorso più idoneo per continuare tale programma dipenderà dalla patologia di base del soggetto, dal suo rischio cardiovascolare, dal grado di condizionamento e dal livello di attività fisica praticata prima dell'evento.

L'inclusione della prescrizione dell'esercizio di fisico nei LEA si pone ormai come un'esigenza irrinunciabile per ottimizzare l'intervento di prevenzione secondaria nel paziente cardiopatico e tale atto, che auspichiamo diventi realtà quanto prima, non potrà non associarsi allo sviluppo di una rete di "Palestre della Salute" nella quale i pazienti possano essere trattati nel lungo termine con efficacia e sicurezza.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

CONCLUSIONI

L'esercizio fisico riveste un ruolo centrale nella gestione dei pazienti affetti da patologie cardiovascolari e questo non solo perché rappresenta una "soluzione terapeutica" a basso costo, ma soprattutto per il gran numero di lavori scientifici che ne evidenziano gli effetti benefici, elementi che lo rendono particolarmente costo-efficace.

Affinché il programma di training fisico possa essere pianificato in maniera ottimale, il medico prescrittore deve essere in grado di inquadrare correttamente il paziente, sottoponendolo ad una valutazione funzionale e stratificandone adeguatamente il rischio cardiovascolare. Questo servirà a personalizzare il programma di allenamento in modo da massimizzarne gli effetti benefici riducendone al minimo i rischi. Ne consegue che il medico prescrittore, oltre ad avere una preparazione clinica sulla patologia di base del paziente, debba avere anche una conoscenza profonda della fisiologia dell'esercizio e degli adattamenti ad esso consequenziali.

Nonostante la disponibilità delle linee guida la prescrizione dell'esercizio fisico, anche in contesti di elevata specializzazione quali quelli della Cardiologia Riabilitativa, presenta significative difformità tra istituto ed istituto, distanziandosi da ciò che le linee guida raccomandano. La disponibilità di supporti alla decisione informatizzati come quelli messi a punto dalla European Association of Preventive Cardiology potrebbero essere utili per migliorare l'aderenza del medico prescrittore a quanto raccomandato dalla medicina basata sull'evidenza.

Take home messages

- L'inattività fisica è il quarto fattore di rischio di mortalità globale, responsabile del 6% di tutti i decessi.
- La prescrizione di un programma di esercizio fisico deve comprendere la definizione di: tipologia di esercizio, intensità, durata, frequenza e modalità di allenamento.
- I programmi di esercizio fisico in prevenzione secondaria devono essere svolti presso strutture riabilitative dedicate.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

14.
Gestione terapeutica dell'ipertensione arteriosa

Gianfranco Parati, Claudio Ferri, con la collaborazione di Juan Eugenio Ochoa

G Ital Cardiol 2018;19(2 Suppl 1):43S-47S

INTRODUZIONE

L'ipertensione arteriosa è fra i principali fattori di rischio per morbi-mortalità cardiovascolare a livello globale[191]. I benefici della terapia antipertensiva sono stati supportati da numerosi trial clinici nei quali la terapia antipertensiva riduceva non solo il rischio di eventi cardiovascolari[192] ma era anche in grado di prevenire/regredire il danno d'organo subclinico associato all'ipertensione[193,194]. Le linee guida ESH/ESC per la gestione dell'ipertensione arteriosa[26] forniscono una serie di raccomandazioni sia per l'identificazione dello stato ipertensivo, sia per un'adeguata terapia, sottolineando punti importanti quali il momento in cui iniziare la terapia, gli obiettivi di pressione arteriosa da raggiungere a seconda del rischio cardiovascolare, le strategie terapeutiche e la scelta dei farmaci.

TERAPIA ANTIPERTENSIVA

Quando iniziare?

Le modifiche dello stile di vita, indipendentemente dalla gravità dello stato ipertensivo, sono sempre consigliate in tutti i pazienti ipertesi. La gestione dei pazienti con ipertensione di grado 2 e 3 (pressione arteriosa sistolica [PAS] ≥160 mmHg o pressione arteriosa diastolica [PAD] ≥100 mmHg) richiede sempre l'inizio immediato della terapia farmacologica. Per quanto riguarda l'ipertensione di grado 1, le più recenti linee guida raccomandando l'inizio immediato della terapia solo nei pazienti con danno d'organo o ad alto rischio e solo dopo aver confermato l'ipertensione mediante monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa delle 24 ore[195]. Nel caso degli anziani con ipertensione di grado 1, i trial disponibili dimostrano un beneficio della terapia antipertensiva in pazienti con PAS ≥160 mmHg (grado 2 e 3)[26]. Infine, nei pazienti con pressione arteriosa normale-alta (130-139/85-89 mmHg), le evidenze a favore dell'intervento precoce sono ancora scarse[26], anche se alcuni studi hanno dimostrato come la somministrazione della terapia antipertensiva per alcuni anni in individui con pressione normale-alta possa ritardare il passaggio ad ipertensione[196,197]. La Tabella 21 e la Figura 17 riassumono le più recenti raccomandazioni per l'inizio della terapia antipertensiva tratte dalle linee guida ESH/ESC[26].

Quali obiettivi pressori raggiungere?

Numerosi studi clinici hanno dimostrato i benefici della terapia antipertensiva in diverse tipologie di pazienti[16,199-201]. Nel caso degli anziani, è stato dimostrato il vantaggio di ridurre la PAS fino a valori compresi tra 150 e 140 mmHg[202]. Per quanto riguarda gli obiettivi per la pressione arteriosa ambulatoria e domiciliare, sebbene non vi siano dati disponibili da studi randomizzati[203], vi sono tuttavia alcune evidenze che mostrano come la differenza con la pressione arteriosa clinica non sembri essere molto pronunciata quanto questa è effettivamente

Tabella 21. Quando iniziare la terapia antipertensiva.

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
L'inizio rapido del trattamento farmacologico è raccomandato nei pazienti con ipertensione di grado 2 e 3 e con qualsiasi livello di rischio CV, da attuare poche settimane dopo o contemporaneamente ai cambiamenti dello stile di vita.	I	A
La riduzione della PA con farmaci è consigliata anche quando il rischio CV globale è elevato a causa della presenza di danno d'organo, diabete, MCV o IRC, anche quando l'ipertensione è di grado 1.	I	B
L'inizio del trattamento farmacologico antipertensivo dovrebbe essere preso in considerazione in pazienti ipertesi di grado 1 a rischio da basso a moderato, quando i livelli di PA rimangono costanti a diverse visite o quando si riscontrino elevati valori di PA ambulatoria, nonostante le modifiche dello stile di vita.	IIa	B
Negli anziani ipertesi il trattamento farmacologico è consigliato quando la PAS è ≥160 mmHg.	I	A
Il trattamento farmacologico antipertensivo può anche essere preso in considerazione negli anziani (almeno in quelli al di sotto degli 80 anni) quando la PAS è compresa tra 140 e 159 mmHg, a condizione che il trattamento antipertensivo sia ben tollerato.	IIb	C
Non si raccomanda di iniziare la terapia farmacologica antipertensiva a PA normale-alta.	III	A
La mancanza di evidenze non permette di raccomandare di iniziare la terapia farmacologica antipertensiva in soggetti giovani con un aumento "isolato" della PAS brachiale, ma questi soggetti dovrebbero essere seguiti nel tempo con raccomandazioni sullo stile di vita.	III	A

CV, cardiovascolare; IRC, insufficienza renale cronica; MCV, malattia cardiovascolare; PA, pressione arteriosa; PAS, pressione arteriosa sistolica.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.
Adattata da Mancia et al.[26].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

Altri FR, OD asintomatico o patologie concomitanti	Pressione arteriosa (mmHg)			
	Normale-alta PAS 130-139 o PAD 85-89	Ipertensione di grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	Ipertensione di grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	Ipertensione di grado 3 PAS ≥180 o PAD ≥110
Nessun altro FR	• Nessun intervento antipertensivo	• Modifiche dello stile di vita per diversi mesi • Poi aggiungere farmaci antipertensivi per raggiungere il target <140/90	• Modifiche dello stile di vita per diverse settimane • Poi aggiungere farmaci antipertensivi per raggiungere il target <140/90	• Modifiche dello stile di vita per diverse settimane • Iniziare immediatamente terapia farmacologica per raggiungere il target <140/90
1-2 FR	• Modifiche dello stile di vita • Nessun intervento antipertensivo	• Modifiche dello stile di vita per diverse settimane • Poi aggiungere farmaci antipertensivi per raggiungere il target <140/90	• Modifiche dello stile di vita per diverse settimane • Poi aggiungere farmaci antipertensivi per raggiungere il target <140/90	• Modifiche dello stile di vita per diverse settimane • Iniziare immediatamente terapia farmacologica per raggiungere il target <140/90
≥3 FR	• Modifiche dello stile di vita • Nessun intervento antipertensivo	• Modifiche dello stile di vita per diverse settimane • Poi aggiungere farmaci antipertensivi per raggiungere il target <140/90	• Modifiche dello stile di vita • Farmaci antipertensivi per raggiungere il target <140/90	• Modifiche dello stile di vita per diverse settimane • Iniziare immediatamente terapia farmacologica per raggiungere il target <140/90
OD, IRC di stadio 3 o diabete	• Modifiche dello stile di vita • Nessun intervento antipertensivo	• Modifiche dello stile di vita • Farmaci antipertensivi per raggiungere il target <140/90	• Modifiche dello stile di vita • Farmaci antipertensivi per raggiungere il target <140/90	• Modifiche dello stile di vita per diverse settimane • Iniziare immediatamente terapia farmacologica per raggiungere il target <140/90
MCV sintomatica, IRC di stadio ≥4 o diabete con OD/FR	• Modifiche dello stile di vita • Nessun intervento antipertensivo	• Modifiche dello stile di vita • Farmaci antipertensivi per raggiungere il target <140/90	• Modifiche dello stile di vita • Farmaci antipertensivi per raggiungere il target <140/90	• Modifiche dello stile di vita per diverse settimane • Iniziare immediatamente terapia farmacologica per raggiungere il target <140/90

Figura 17. Inizio della terapia non farmacologica e farmacologica e target di trattamento.
FR, fattore di rischio; IRC, insufficienza renale cronica; MCV, malattia cardiovascolare; OD, danno d'organo; PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica.
Adattata da Mancia et al.[26].

Tabella 22. Target pressori nei diversi tipi di paziente iperteso.

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Il target di PAS 140 mmHg:		
• È raccomandato in pazienti a rischio CV basso-moderato.	I	B
• È raccomandato in pazienti diabetici.	I	A
• Dovrebbe essere preso in considerazione in pazienti con precedente ictus o TIA.	IIa	B
• Dovrebbe essere preso in considerazione in pazienti con cardiopatia ischemica.	IIa	B
• Dovrebbe essere preso in considerazione in pazienti con nefropatia diabetica o non diabetica.	IIa	B
In ipertesi anziani di età <80 anni con PAS ≥160 mmHg ci sono evidenze a favore di riduzioni della PAS tra 150 e 140 mmHg.	I	A
Nei pazienti anziani di età <80 anni in buone condizioni può essere preso in considerazione un target di PAS <140 mmHg, mentre gli obiettivi pressori negli anziani fragili devono essere adattati alla tollerabilità individuale.	IIb	C
Negli ultraottantenni con valori di PAS ≥160 mmHg è raccomandato di ridurre la PA tra 150 e 140 mmHg dopo aver verificato che essi siano in buone condizioni fisiche e mentali.	I	B
L'obiettivo di PAD <90 mmHg è sempre raccomandato, eccetto nei pazienti diabetici in cui i valori raccomandati sono <85 mmHg. Si dovrebbe tuttavia essere certi che i valori di PAD tra 80 e 85 mmHg siano ben tollerati e privi di effetti sfavorevoli.	I	A

CV, cardiovascolare; IRC, insufficienza renale cronica; PA, pressione arteriosa; PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica; TIA, attacco ischemico transitorio.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.
Adattata da Mancia et al.[26].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

ridotta[204]. Le misurazioni ottenute al di fuori dell'ambiente medico pertanto dovrebbero per il momento essere sempre valutate assieme alle misurazioni della pressione arteriosa clinica. Nella Tabella 22 sono elencati gli obiettivi pressori da raggiungere nei pazienti ipertesi e in alcune situazioni particolari.

GESTIONE TERAPEUTICA DELL'IPERTENSIONE: IL RUOLO DELLE MODIFICHE DELLO STILE DI VITA

Un'adeguata modifica dello stile di vita rappresenta la base della prevenzione dell'ipertensione arteriosa[205] e contribuisce al controllo di altri fattori di rischio cardiovascolare e/o patologie associate[16]. Gli interventi che si sono dimostrati in grado di ridurre i valori pressori includono la restrizione sodica[206,207], la limitazione del consumo di alcol[208], l'elevato consumo di frutta e verdura e la riduzione dell'introito di grassi saturi e dei livelli di colesterolo[207], la riduzione e il mantenimento del peso corporeo[209,210], l'esercizio fisico regolare[206,211] e la cessazione del fumo[212] (Tabella 23).

TERAPIA FARMACOLOGICA PER L'IPERTENSIONE ARTERIOSA

La maggior parte del beneficio del trattamento antipertensivo è legato alla riduzione della pressione arteriosa di per sé ed è largamente indipendente dal farmaco impiegato[213-216]. Le principali classi di farmaci antipertensivi quali diuretici, beta-bloccanti, calcio-antagonisti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e antagonisti recettoriali dell'angiotensina II sono tutti impiegabili per l'inizio/continuazione della terapia antipertensiva, sia in monoterapia che in associazione[26]. Non vi è alcuna evidenza che la scelta terapeutica possa dipendere dall'età o dal genere, ma i bloccanti del sistema renina-angiotensina non vanno usati in donne in età fertile per la loro potenziale teratogenicità[217]. La Tabella 24 mostra le condizioni cliniche in cui hanno indicazione specifiche classi di farmaci.

Per quanto riguarda la scelta tra monoterapia e terapia di associazione, una meta-analisi di oltre 40 studi ha dimostrato che la combinazione di due farmaci antipertensivi ha un'efficacia superiore a quanto ottenuto con l'incremento del dosaggio di un singolo farmaco[218]. Le attuali linee guida[26] raccomandano la terapia di associazione come scelta iniziale in pazienti ad alto rischio o con valori pressori molto elevati. Le raccomandazioni attuali sono sempre più a favore dell'impiego delle associazioni di due farmaci antipertensivi a dosaggio fisso in una singola compressa, poiché in questo modo è possibile aumentare l'aderenza alla terapia e aumentare la percentuale di controllo pressorio[219,220]. La posologia può essere incrementata se non si raggiunge il target di pressione arteriosa, sia quando si inizia l'intervento terapeutico con una monoterapia, sia con una combinazione di due farmaci. Se il target di pressione arteriosa non è ottenuto con l'impiego di due farmaci a pieno dosaggio, si può considerare una diversa associazione o l'aggiunta di un terzo farmaco. Comunque, nei pazienti con ipertensione resistente, l'aggiunta di nuovi farmaci a farmaci già prescritti dovrebbe essere fatta con cautela, cercando di sostituire i farmaci poco efficaci o non efficaci con quelli più efficaci[26].

La maggioranza degli studi clinici che hanno confrontato diversi interventi e combinazioni non hanno mostrato importanti differenze in termini di beneficio[221-223]. L'unica associazione che non può essere raccomandata sulla base dei risultati dei trial è quella tra due differenti bloccanti del sistema renina-angiotensina, che in alcuni studi è risultata associata a un significativo aumento dei casi di malattia renale terminale[224]. Le associazioni di due farmaci che vengono impiegate più frequentemente sono schematizzate nella Figura 18.

CONCLUSIONI

Un'adeguata gestione terapeutica dell'ipertensione arteriosa è in grado non solo di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari maggiori ma anche di prevenire/regredire danni subclinici agli organi bersaglio dell'ipertensione arteriosa. Le evidenze più recenti supportano l'importanza di iniziare la terapia antipertensiva precocemente nella storia del paziente iperteso, prima che il danno d'organo si sviluppi, che il rischio cardiovascolare aumenti e che l'ipertensione diventi più resistente al trattamento. Solo questa strategia può garantire un efficace abbattimento del rischio cardiovascolare, che rappresenta il

Tabella 23. Modifiche dello stile di vita nel paziente iperteso.

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b,c]	Livello[b,d]
Si raccomanda la restrizione di sodio a 5-6 g/die.	I	A	B
Si raccomanda la restrizione del consumo di alcol ad un introito non superiore a 20-30 g/die per gli uomini e 10-20 g/die per le donne.	I	A	B
Si raccomanda di aumentare il consumo di frutta e verdura e di cibi a basso contenuto di grassi.	I	A	B
Si raccomanda una riduzione del peso corporeo a valori di IMC 25 kg/m^2 e di circonferenza addominale <102 cm negli uomini e <88 cm nelle donne.	I	A	B
Si raccomanda di praticare regolarmente esercizio fisico, es. almeno 30 minuti di esercizio dinamico moderato da 5 a 7 volte la settimana.	I	A	B
Si raccomanda di consigliare a tutti i fumatori di smettere di fumare.	I	A	B

IMC, indice di massa corporea
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.
[c]In base agli effetti sulla pressione arteriosa e/o al profilo di rischio cardiovascolare.
[d]In base agli studi di outcome.
Adattata da Mancia et al.[26].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

Tabella 24. Farmaci di scelta in condizioni specifiche.

Condizione	Farmaco
Danno d'organo asintomatico	
Ipertrofia ventricolare sinistra	ACE-inibitori, calcio-antagonisti, ARB
Aterosclerosi asintomatica	Calcio-antagonisti, ACE-inibitori
Microalbuminuria	ACE-inibitori, ARB
Disfunzione renale	ACE-inibitori, ARB
Evento clinico cardiovascolare	
Pregresso ictus	Tutti i farmaci che riducono efficacemente la PA
Pregresso infarto miocardico	Beta-bloccanti, ACE-inibitori, ARB
Angina pectoris	Beta-bloccanti, calcio-antagonisti
Scompenso cardiaco	Diuretici, beta-bloccanti, ACE-inibitori, ARB, antagonisti recettoriali dei mineralcorticoidi
Aneurisma aortico	Beta-bloccanti
Fibrillazione atriale	ARB, ACE-inibitori e beta-bloccanti o antagonisti recettoriali dei mineralcorticoidi
Fibrillazione atriale, prevenzione, controllo della frequenza ventricolare	Beta-bloccanti, calcio-antagonisti non diidropiridinici
ESRD/proteinuria	ACE-inibitori, ARB
Arteriopatia periferica	ACE-inibitori, calcio-antagonisti
Altro	
Ipertensione sistolica isolata (anziano)	Diuretici, calcio-antagonisti
Sindrome metabolica	ACE-inibitori, ARB, calcio-antagonisti
Diabete mellito	ACE-inibitori, ARB
Gravidanza	Metildopa, beta-bloccanti, calcio-antagonisti
Neri	Diuretici, calcio-antagonisti

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II; ESRD, malattia renale in stadio terminale; PA, pressione arteriosa.

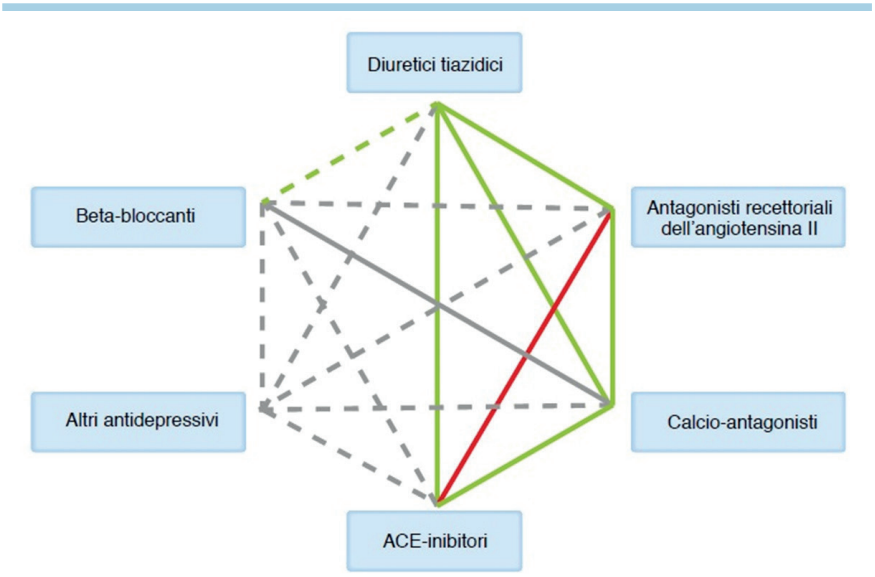


Figura 18. Possibili associazioni tra le diverse classi di farmaci antipertensivi. *Linee verdi continue*: associazioni da preferire; *linea verde tratteggiata*: associazioni utili (con alcuni limiti); *linee grigie tratteggiate*: associazioni possibili ma con meno evidenze a supporto; *linea rossa continua*: associazione non raccomandata.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

fine ultimo della terapia antipertensiva stessa. Nonostante le evidenze fornite dai numerosi trial clinici ed epidemiologici, domande di tipo pratico devono ancora essere risolte. Per quanto riguarda i pazienti, resta ancora da capire se debbano ricevere terapia antipertensiva i pazienti con ipertensione di grado 1 a rischio cardiovascolare basso-moderato, i pazienti anziani con una PAS tra 140 e 160 mmHg, pazienti con ipertensione da camice bianco o coloro con pressione arteriosa nel range normale-alto. In relazione ai target del trattamento, sono ancora da definire i valori pressori ottimali in presenza di certe condizioni patologiche e quali siano gli obiettivi ottimali da raggiungere per la pressione arteriosa domiciliare ed ambulatoria. In futuro, gli studi clinici dovrebbero dunque focalizzarsi su alcuni temi, quali gli obiettivi ottimali del trattamento, i valori da raggiungere negli ipertesi anziani, la riduzione della morbilità e mortalità con i nuovi approcci volti a trattare l'ipertensione resistente e il possibile beneficio di trattare individui ad alto rischio con valori pressori normali-alti.

Take home messages

- L'ipertensione arteriosa è uno dei principali fattori di rischio per morbi-mortalità a livello globale.
- Le modificazioni dello stile di vita e una sana alimentazione contribuiscono a ridurre i valori pressori.
- La terapia farmacologica deve essere istituita immediatamente nei soggetti con ipertensione di grado 2 e 3 e nei pazienti con ipertensione di grado 1 ad alto rischio o che presentano danno d'organo.
- Le evidenze disponibili dimostrano che la terapia d'associazione è più efficace della monoterapia e comporta tassi di aderenza più elevati.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

15. Gestione terapeutica dell'ipercolesterolemia e delle dislipidemie

Matteo Pirro, Alberto Corsini

G Ital Cardiol 2018;19(2 Suppl 1):48S-51S

INTRODUZIONE

Il trattamento delle dislipidemie si avvale di interventi non farmacologici, tra cui soprattutto l'alimentazione corretta e le modificazioni dello stile di vita, nonché del ricorso a diverse classi di farmaci. L'intensità dell'azione terapeutica deve essere adeguata in funzione dell'entità dell'iperlipemia e della coesistenza di fattori di rischio cardiovascolare aggiuntivi, ed avere come obiettivo quello di garantire il raggiungimento dei livelli raccomandati delle diverse classi lipidiche[56].

Nei soggetti ipercolesterolemici è raccomandato il raggiungimento di livelli di colesterolo LDL specifici in funzione del rischio cardiovascolare globale del paziente (Tabella 25)[56].

TERAPIA FARMACOLOGICA DELLE IPERCOLESTEROLEMIE

La terapia farmacologica dell'ipercolesterolemia va generalmente preceduta da interventi non farmacologici sullo stile di vita nei pazienti a rischio cardiovascolare basso o intermedio e comunque deve essere associata a questi interventi in tutti i pazienti. L'uso di farmaci ipocolesterolemizzanti, primi tra tutti le statine, trattamento di prima linea per efficacia e sicurezza, è necessario se le misure conservative non consentono il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico. Oggi disponiamo di ulteriore strategie di intervento farmacologico ipocolesterolemizzante che aiutano ad integrare l'azione delle statine e, nei casi di intolleranza alle statine parziale o completa, a vicariarne l'azione ipocolesterolemizzante[225]. Tra i farmaci ipocolesterolemizzanti aggiuntivi ad oggi utilizzati per il trattamento del paziente dislipidemico abbiamo l'ezetimibe, i sequestranti degli acidi biliari, gli inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9). L'impiego dell'aferesi delle lipoproteine e della lomitapide è riservato al trattamento dei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote.

Le statine[226] (es. pravastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, rosuvastatina, ecc.) limitano la biosintesi epatica del colesterolo, inibendo in modo reversibile l'attività dell'enzima idrossimetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reduttasi. La deplezione del colesterolo intracellulare promuove l'espressione dei recettori delle LDL e il catabolismo di queste lipoproteine; il risultato finale è una riduzione della colesterolemia, variabile in funzione del tipo e della dose della statina impiegata, che può raggiungere anche il 50%. Gli effetti indesiderati di questa classe di farmaci nella maggior parte dei casi sono di modesta entità. Tra questi ricordiamo nausea, astenia, insonnia o cefalea, mialgie, miopatia (caratterizzata da dolore e debolezza muscolare, con aumento consensuale dei livelli di creatinfosfochinasi). L'incremento delle transaminasi e l'epatite sono eventi non frequenti. La rabdomiolisi da statine è un evento estremamente raro. La riduzione della colesterolemia si accompagna ad una riduzione lineare del rischio cardiovascolare e della mortalità cardiovascolare e totale, oltre che ad una minore progressione o, addirittura, una regressione sia pure modesta delle lesioni ateromasiche dell'albero coronarico. Il beneficio cardiovascolare derivante dall'intervento con statina si perde in caso di sospensione della terapia (Figura 19)[227]; da qui l'importanza di garantire aderenza e persistenza dei pazienti in trattamento.

L'ezetimibe[228] è capace di inibire selettivamente l'assorbimento del colesterolo a livello intestinale, portando ad una riduzione dei livelli di colesterolo LDL di circa il 20%, senza influenzare i livelli plasmatici di trigliceridi e colesterolo HDL. Il meccanismo d'azione ipocolesterolemizzante disgiunto rispetto a quello delle statine rende ideale l'associazione di eze-

Tabella 25. Categorie di rischio cardiovascolare ed obiettivi del trattamento ipocolesterolemizzante.

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
In pazienti a rischio cardiovascolare molto alto è raccomandata una riduzione del colesterolo LDL al di sotto di 70 mg/dl o, in alternativa, per i pazienti con colesterolo LDL di partenza compreso tra 70-135 mg/dl, è raccomandata una riduzione di almeno il 50%.	I	B
In pazienti a rischio cardiovascolare alto è raccomandata una riduzione del colesterolo LDL al di sotto di 100 mg/dl o, in alternativa, per i pazienti con colesterolo LDL di partenza compreso tra 100-200 mg/dl, è raccomandata una riduzione di almeno il 50%.	I	B
In pazienti a rischio cardiovascolare basso o moderato è da considerare una riduzione del colesterolo LDL al di sotto di 115 mg/dl.	IIa	C

[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.
Adattata da Catapano et al.[56].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

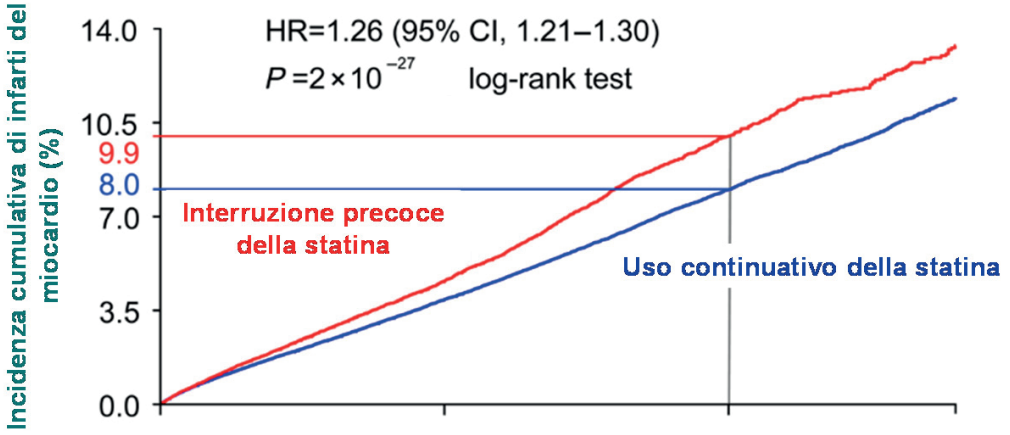


Figura 19. Incidenza cumulativa di infarti del miocardio in funzione della persistenza o dell'interruzione precoce dell'intervento con statina.
CI, intervallo di confidenza; HR, hazard ratio.
Modificata da Nielsen e Nordestgaard[227].

timibe con le statine. Infatti, l'ezetimibe in associazione con le statine è efficace nel ridurre di un ulteriore 20% i livelli di colesterolo LDL rispetto a qualunque statina a qualunque dose impiegata. In soggetti ipercolesterolemici che non rispondono in modo adeguato alla monoterapia con statine, l'aggiunta di ezetimibe è in grado di aumentare significativamente la possibilità che i soggetti trattati con la terapia di associazione raggiungano i valori target di colesterolo LDL. Non sono stati segnalati gravi effetti indesiderati associati ad ezetimibe, per cui il suo impiego è particolarmente indicato in quei soggetti in cui sia necessaria una ulteriore significativa riduzione del colesterolo LDL oltre a quella già ottenuta mediante la somministrazione delle sole statine. Un dato rilevante è che l'impiego di ezetimibe in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare ha ridotto in modo significativo il rischio di eventi cardiovascolari futuri, tanto più importante quanto maggiore è stata la riduzione della colesterolemia prodotta dall'aggiunta di ezetimibe al trattamento con statina.

I sequestranti biliari, come la colestiramina, legano gli acidi biliari nell'intestino formando un complesso insolubile che viene escreto con le feci. Sono impiegati come agenti ipocolesterolemizzanti poiché, evitando il riassorbimento entero-epatico degli acidi biliari, stimolano la neosintesi degli stessi da parte degli epatociti, con conseguente riduzione del colesterolo intracellulare a livello epatico ed aumento consensuale dell'espressione di recettori per le LDL che favoriscono il catabolismo delle LDL circolanti. L'effetto netto è una riduzione della colesterolemia dal 15% al 25%. Questa classe di farmaci può favorire un modesto incremento della trigliceridemia. L'uso cronico di colestiramina può associarsi a stipsi, interferire con la digestione, l'assorbimento dei grassi e delle vitamine liposolubili (A, D, E, K). Dopo lunghi periodi di somministrazione è stata inoltre osservata una riduzione del folato sierico. Si sono dimostrati efficaci nel contribuire alla riduzione della colesterolemia anche nei soggetti già trattati con una statina. Il loro impiego è comunque molto limitato.

Evidenze recenti suggeriscono che l'aggiunta ai trattamenti ipocolesterolemizzanti convenzionali di un anticorpo anti-PCSK9[229], quali ad esempio evolocumab ed alirocumab, permette di ridurre in modo rilevante la colesterolemia (fino al 60-70%) in aggiunta rispetto a quanto già fanno statine ed ezetimibe, garantendo il raggiungimento degli obiettivi terapeutici per la colesterolemia LDL in una larga percentuale di pazienti a diverso grado di rischio cardiovascolare. I farmaci di questa nuova classe, attualmente regolati dall'impiego di un piano terapeutico in Italia, sono in grado di ridurre la colesterolemia inibendo la degradazione del recettore delle LDL e, quindi, promuovendo la clearance delle LDL circolanti. Il buon profilo di tollerabilità di questa nuova classe di farmaci, associabili alle terapie ipocolesterolemizzanti esistenti, è stato di recente supportato dalla loro capacità di ridurre nel tempo il rischio di eventi cardiovascolari senza produrre effetti collaterali di rilievo a medio termine[230,231].

La lomitapide[232] è un nuovo farmaco indicato come adiuvante di una dieta a basso tenore di grassi e di altri farmaci ipolipemizzanti con o senza LDL aferesi in pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote. È un inibitore della proteina di trasferimento microsomiale dei trigliceridi e, come tale, è in grado di ridurre l'assemblaggio delle lipoproteine sia a livello epatico che intestinale. Tale attività permette a questo farmaco di consentire una riduzione media della colesterolemia LDL di circa il 40% oltre a ridurre la frequenza delle sedute aferetiche. Lomitapide può causare aumenti dell'alanina aminotransferasi, dell'aspartato aminotransferasi e steatosi epatica.

LIPIDI, OBIETTIVI TERAPEUTICI E PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE

Nel complesso, i dati della letteratura sono concordi nel sancire una relazione pressoché lineare tra l'entità della riduzione della colesterolemia e quella del rischio di eventi cardiovascolari; tale riduzione del rischio è altresì dipendente dalla durata della riduzione della colesterolemia e quindi del trattamento ipocolesterolemizzante (Figura 20)[233].

Ulteriori obiettivi della terapia farmacologica delle dislipidemie sono costituiti dal controllo di altri componenti lipidici, in particolare la trigliceridemia e il colesterolo non-HDL[56]. Per

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

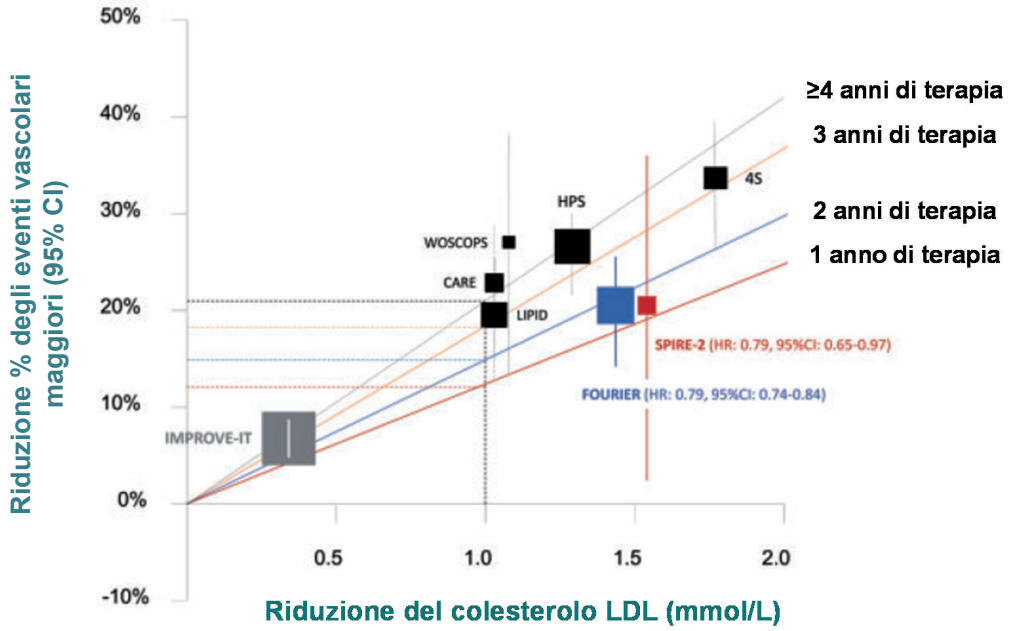


Figura 20. Riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori in funzione dell'entità e della durata della riduzione della colesterolemia.
CARE, Cholesterol and Recurrent Events; CI, intervallo di confidenza; HPS, Heart Protection Study; LIPID, Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease; 4S, Scandinavian Simvastatin Survival Study; WOSCOPS, West of Scotland Coronary Prevention Study.
Modificata da Ference et al.[233].

i soggetti con trigliceridemia borderline-alta (150-200 mg/dl), in larga percentuale affetti da sindrome metabolica, deve essere enfatizzata la necessità di interventi terapeutici conservativi, di carattere dietetico-comportamentale, volti a migliorare, quando possibile, il controllo dei fattori che spesso determinano questa forma di ipertrigliceridemia. In questi soggetti, fermo restando che è auspicabile il raggiungimento di una trigliceridemia <150 mg/dl, viene rimarcato che il raggiungimento dell'obiettivo di colesterolo LDL rappresenta l'obiettivo primario della terapia ipolipemizzante. Anche nei soggetti con trigliceridemia compresa tra 200 e 499 mg/dl, l'obiettivo primario del trattamento è rappresentato dal raggiungimento dei valori target di colesterolo LDL. Una volta raggiunto il target primario ci si deve porre un secondo obiettivo: il raggiungimento dei livelli "raccomandabili" di colesterolo non-HDL. Il colesterolo non-HDL, calcolato come la differenza tra colesterolo totale e colesterolo HDL, esprime il contenuto in colesterolo di tutte le lipoproteine contenenti apolipoproteina B. I valori raccomandati di colesterolo non-HDL sono indicati nella Tabella 26[56].

Come menzionato in precedenza, nei soggetti con trigliceridemia compresa tra 200 e 499 mg/dl, il raggiungimento dei livelli "raccomandabili" di colesterolo LDL può essere ottenuto sia mediante variazioni dello stile di vita, che garantiscono un sicuro effetto anche sulla trigliceridemia, che ricorrendo a farmaci ipocolesterolemizzanti, quali le statine, che sono in grado di ridurre i livelli circolanti di tutte le lipoproteine contenenti apolipoproteina B e, pertanto, consentono spesso di raggiungere gli obiettivi raccomandati sia per il colesterolo LDL che per il colesterolo non-HDL. I fibrati e gli acidi grassi polinsaturi n-3 migliorano i componenti della dislipidemia aterogena (ipertrigliceridemia, bassi livelli di colesterolo HDL, alti livelli di apolipoproteina B ed LDL piccole e dense), ma hanno un effetto poco significativo sulla colesterolemia LDL i primi ed irrilevante i secondi. L'impiego di fibrati ed acidi grassi polinsaturi n-3, in associazione alle statine, è da considerare nei pazienti in cui i farmaci ipocolesterolemizzanti non consentono il raggiungimento del target di colesterolo non-HDL. L'impiego isolato dei fibrati e degli acidi grassi polinsaturi, o eventualmente la loro combinazione, sempre in associazione ad un appropriato cambiamento dello stile di vita, può ritenersi un valido approccio terapeutico per i soggetti con trigliceridemia elevata (200-499 mg/dl) e livelli di colesterolo LDL già a target. Nei pazienti con trigliceridemia molto alta (≥500 mg/dl), a rischio elevato a breve termine di pancreatite,

Tabella 26. Obiettivi del trattamento dei livelli di trigliceridi, colesterolo HDL e colesterolo non-HDL.

Gli obiettivi per il colesterolo non-HDL sono pari a 100, 130 e 145 mg/dl rispettivamente nei pazienti a rischio molto alto, alto e moderato.
Non sono raccomandati specifici obiettivi terapeutici per il colesterolo HDL. La presenza di livelli di colesterolo HDL >40 mg/dl nell'uomo e >48 mg/dl nella donna costituiscono un elemento di protezione cardiovascolare.
Non sono raccomandati specifici obiettivi terapeutici per i trigliceridi. La presenza di livelli di trigliceridi <150 mg/dl costituiscono un elemento di protezione cardiovascolare, mentre livelli superiori impongono la ricerca di fattori di rischio cardiovascolare aggiuntivi.

Adattata da Catapano et al.[56].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

l'obiettivo primario del trattamento è ridurre la trigliceridemia, con il ricorso sia a provvedimenti dietetico-comportamentali particolarmente restrittivi che a farmaci ad azione ipotrigliceridemizzante; l'impiego dei fibrati rappresenta l'approccio ideale. In questi soggetti, una volta trattata l'ipertrigliceridemia, ci si deve porre come ulteriore obiettivo il raggiungimento dei livelli "raccomandabili" di colesterolo LDL.

CONCLUSIONI

La terapia farmacologica ipocolesterolemizzante deve essere finalizzata al raggiungimento di specifici obiettivi, definiti in funzione del rischio cardiovascolare stimato. Il colesterolo LDL deve essere considerato un target primario dell'intervento ipolipemizzante. Il colesterolo totale può essere considerato come possibile target di intervento solo in mancanza protratta di disponibilità di altri valori lipidici, che si raccomanda tuttavia di eseguire o reperire. Il colesterolo non-HDL deve essere considerato un target secondario di trattamento. Non è raccomandato l'impiego del colesterolo HDL come target del trattamento. In aggiunta alle modifiche dietetiche e dello stile di vita, l'impiego supervisionato di specifici nutraceutici con evidenza di efficacia ipolipemizzante[234] può essere preso in considerazione prima dell'intervento farmacologico nei pazienti con più basso rischio cardiovascolare ed incrementi modesti dei lipidi plasmatici.

Take home messages

- Nei soggetti ipercolesterolemici i livelli target di colesterolo LDL devono essere definiti in funzione del rischio cardiovascolare globale individuale.
- L'entità della riduzione della colesterolemia ha una relazione pressoché lineare con la riduzione del rischio di eventi cardiovascolari.
- Il trattamento farmacologico ipocolesterolemizzante di prima linea è costituito dalle statine, alle quali si aggiungono ezetimibe, sequestranti degli acidi biliari e, più recentemente, inibitori di PCSK9.
- Il raggiungimento di livelli target di colesterolo non-HDL deve essere considerato un obiettivo secondario di trattamento.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

16.
Gestione terapeutica del diabete mellito di tipo 1

Agostino Consoli, Saula Vigili de Kreutzenberg

G Ital Cardiol 2018;19(2 Suppl 1):52S-53S

INTRODUZIONE

Il diabete mellito di tipo 1 è una patologia cronica autoimmune caratterizzata da iperglicemia secondaria a deficit beta-cellulare. Si manifesta prevalentemente prima dei 30 anni, ma può insorgere anche nelle decadi successive. Attualmente, il ripristino dell'insulina rappresenta l'unica opzione terapeutica per questo tipo di diabete. Nonostante il buon controllo glicemico sia in grado di ridurre le complicanze sia micro- che macrovascolari, la maggior parte dei pazienti diabetici di tipo 1 sviluppa complicanze croniche del diabete. In particolare, la malattia cardiovascolare rappresenta la principale causa di mortalità nel diabete di tipo 1, così come nel diabete di tipo 2. La concomitante presenza di malattia renale cronica peggiora gravemente gli outcome cardiovascolari nel paziente diabetico di tipo 1. Il controllo glicemico e degli altri fattori di rischio per malattia cardiovascolare sono i presupposti fondamentali per la prevenzione cardiovascolare nel diabete di tipo 1[235-239].

OBIETTIVO GLICEMICO

Gli obiettivi glicemici nel diabete di tipo 1 sono riassunti nella Tabella 27[240]. Il dosaggio dell'emoglobina glicata (HbA_{1c}), che riflette la glicemia media degli ultimi 2-3 mesi, permette una valutazione periodica del controllo glicemico e nel paziente diabetico di tipo 1 è opportuno venga eseguito ogni 3-4 mesi e comunque non meno di 2 volte all'anno. Se i valori di HbA_{1c} sono superiori all'obiettivo glicemico, è indispensabile attuare le necessarie misure terapeutiche, in quanto è dimostrato che il buon controllo glicemico previene le complicanze croniche, in particolare microvascolari[241-243].

TERAPIA INSULINICA

Premesso che la dieta corretta e l'attività fisica restano due capisaldi nella gestione del diabete, la terapia del diabete mellito di tipo 1 dovrebbe essere costituita da dosi multiple di insulina ai pasti principali in associazione ad insulina basale (schema "basal-bolus"), somministrata mediante penne pre-riempite, o in alternativa da un'infusione continua sottocutanea di insulina, somministrata mediante microinfusore[244]. Solitamente la dose iniziale di insulina viene calcolata in base al peso corporeo, variando da 0.4 a 1.0 UI/kg/die di insulina totale, di cui circa metà rappresenta la quota prandiale e metà la quota basale. Le insuline attualmente disponibili in Italia sono riassunte nella Tabella 28. Il microinfusore è indicato nei pazienti che presentano uno scarso controllo glicemico, nonostante il trattamento con uno schema insulinico "basal-bolus", che presentino ipoglicemie frequenti, e/o asintomatiche e/o severe. Il microinfusore deve essere gestito da un'équipe multidisciplinare dedicata, costituita da medici, infermieri, dietisti e psicologi. Il microinfusore può essere integrato con un sensore per il monitoraggio glicemico in continuo, che permette di raggiungere migliori livelli di HbA_{1c}, senza il rischio di maggiori ipoglicemie.

Tabella 27. Obiettivi glicemici nel diabete mellito di tipo 1.

HbA_{1c} <53 mmol/mol (<7%) (≤48 mmol/mol [≤6.5%] nel singolo paziente).
Glicemia a digiuno o pre-prandiale 70-130 mg/dl.
Glicemia post-prandiale[a] <160 mg/dl.

HbA_{1c}, emoglobina glicata.
[a]Misurata tra 1 e 2 ore dopo l'inizio del pasto (International Diabetes Federation 2011[240]).

AUTOCONTROLLO GLICEMICO

L'autocontrollo glicemico, che viene attuato mediante glucometro, è un ausilio indispensabile nel paziente insulino-trattato e va considerato parte integrante della terapia del diabete di tipo 1. L'autocontrollo glicemico va eseguito a digiuno e in fase pre- e post-prandiale, ma la sua frequenza può variare ed essere intensificata in particolari condizioni, quali patologie intercorrenti, riscontro di ipoglicemie inavvertite o notturne, o modifiche della terapia ipoglicemizzante.

Il monitoraggio continuo della glicemia viene attuato mediante un sensore, applicato o impiantato sottocute, connesso con un trasmettitore e un ricevitore wireless. L'utilizzo

Tabella 28. Autocontrollo glicemico.

Insulina ad azione pronta
Insulina umana regolare
Analogo dell'insulina ad azione pronta
Lispro
Aspart
Glulisina
Insulina a lunga durata d'azione
Insulina umana NPH
Analogo dell'insulina a lunga durata d'azione
Glargine (100 e 300 UI/ml)
Detemir
Degludec
Glargine LY2963016

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

del monitoraggio continuo della glicemia può migliorare il controllo glicemico ed è indicato in pazienti con ipoglicemie frequenti, soprattutto se non avvertite. Inoltre permette sia di valutare in tempo reale la glicemia, sia di analizzare in maniera retrospettiva i dati registrati durante il monitoraggio.

EDUCAZIONE TERAPEUTICA

L'educazione terapeutica è uno strumento irrinunciabile per la corretta gestione del diabete di tipo 1. È essenziale pertanto istruire il paziente diabetico di tipo 1 a gestire il dosaggio insulinico in base all'introito di carboidrati, al livello di glicemia pre-prandiale e all'attività fisica, svolta o programmata, ad acquisire una corretta tecnica di iniezione insulinica, alla scelta del materiale (penne, aghi), alle modalità e ai siti di iniezione, alla conservazione del farmaco, ecc. Un approccio molto utile per facilitare il raggiungimento degli obiettivi glicemici è rappresentato dalla prescrizione di algoritmi di autogestione della terapia insulinica, in associazione alla tecnica della "conta dei carboidrati", che permette di calcolare l'entità dell'incremento glicemico indotto dall'assunzione del pasto e conseguentemente adeguare il dosaggio insulinico[245,246].

Il paziente diabetico di tipo 1 deve inoltre essere istruito circa la gestione delle iperglicemie e delle ipoglicemie e alla prevenzione della chetoacidosi. Per un approfondimento si rimanda agli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito[241].

TRAPIANTO DI PANCREAS E DI INSULE

Il trapianto di pancreas e di insule rappresenta un'opzione terapeutica alternativa per il diabete di tipo 1 in pazienti selezionati[247]. Tuttavia, questa metodica richiede terapia immunosoppressiva a lungo termine, per prevenire un eventuale rigetto d'organo o la distruzione delle insule. Per tale motivo il trapianto di pancreas può essere considerato in un limitato numero di pazienti, ovvero in coloro che necessitino di simultaneo trapianto di rene, che siano già stati sottoposti a trapianto di rene o in coloro che manifestino episodi ricorrenti di chetoacidosi diabetica o frequenti episodi ipoglicemici, nonostante un controllo glicemico intensivo. Il trapianto di insule è una tecnica meno utilizzata, in quanto più frequentemente gravata da insuccesso.

CONCLUSIONI

La gestione clinica del paziente con diabete mellito di tipo 1 prevede il raggiungimento di obiettivi glicemici predefiniti, che hanno dimostrato di conferire beneifici in termini di miglioramento della qualità di vita, aumento della sopravvivenza libera da eventi e riduzione del rischio di sviluppare complicanze cardiovascolari. Al fine di raggiungere tali obiettivi terapeutici è possibile impiegare sia una terapia farmacologica, sostanzialmente basata sull'uso di insulina, che un approccio non farmacologico. Quest'ultimo, basato su interventi di educazione terapeutica e modificazioni dello stile di vita, può contribuire a migliorare la gestione clinica del paziente con diabete mellito di tipo 1.

Take home messages

- Nel paziente diabetico di tipo 1 è raccomandato il dosaggio dell'emoglobina glicata da effettuare preferibilmente ogni 3-4 mesi al fine di valutare lo stato di controllo glicemico.
- La terapia del diabete di tipo 1 è costituita dalla somministrazione di insulina.
- L'autocontrollo glicemico è parte integrante della terapia del diabete di tipo 1 ed è fondamentale istruire il paziente a gestire il dosaggio insulinico e gli stati di iperglicemia ed ipoglicemia.
- In pazienti selezionati, il trapianto di pancreas e di insule è un'opzione terapeutica alternativa.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

17.
Gestione terapeutica del diabete mellito di tipo 2

Agostino Consoli, Gianluca Perseghin

G Ital Cardiol 2018;19(2 Suppl 1):54S-57S

INTRODUZIONE

Le malattie cardiovascolari (MCV) sono la principale causa di mortalità e morbilità dei soggetti affetti da diabete[248] e i pazienti diabetici italiani presentano un eccesso di mortalità pari al 30-40% rispetto alla popolazione non diabetica[249,250], eccesso che sembra ridursi in presenza di un'assistenza strutturata e specialistica[251]. Studi clinici hanno dimostrato che ridurre i fattori di rischio cardiovascolare è efficace nel prevenire o rallentare le complicanze cardiovascolari, quindi i fattori di rischio cardiovascolare dovrebbero essere valutati in modo sistematico almeno una volta all'anno in tutti i pazienti con diabete. Considerando la molteplicità dei fattori di rischio cardiovascolare presenti nel diabete e le loro interazioni, è importante sottolineare che i risultati più importanti, in termini di riduzione della mortalità totale, della mortalità cardiovascolare e degli eventi cardiovascolari si sono ottenuti con un intervento intensivo teso all'ottimizzazione di tutti i fattori di rischio cardiovascolare[252,253]. Pertanto, l'approccio globale alla malattia, non limitato al controllo glicemico, ma esteso alle diverse componenti del rischio cardiovascolare, ha livello massimo di raccomandazione perché può consentirci di ridurre l'impatto delle complicanze macrovascolari sulla mortalità e morbilità del diabete.

OBIETTIVO GLICEMICO

Il controllo glicemico è di fondamentale importanza nella gestione del diabete allo scopo di prevenire le complicanze microvascolari (retinopatia, nefropatia e neuropatia sensitivo-motoria e autonomica), come dimostrato dallo studio UKPDS (UK Prospective Diabetes Study)[254]. Ci si potrebbe domandare se un intervento selettivo sul compenso glicemico sia in grado di determinare una riduzione del rischio cardiovascolare. Gli studi di prevenzione cardiovascolare volti a dimostrare che un controllo del compenso glicemico intensivo rispetto a quello standard, prodotti ormai una decina di anni fa, hanno generato risultati frustranti in questo senso. ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)[255], VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)[256] e ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation)[257] hanno infatti dimostrato che questo sforzo perseguito con gli strumenti terapeutici disponibili a quell'epoca (l'intensificazione terapeutica era stata eseguita aumentando l'utilizzo di sufaniluree e insulina) non ha prodotto una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari e nello studio ACCORD ha determinato un eccesso di mortalità nel braccio allocato alla terapia intensiva rispetto a quella standard. Come detto all'epoca il trattamento intensivo non ha potuto fare a meno di ricorrere alla combinazione di più ipoglicemizzanti orali, quali sulfaniluree (lo studio ADVANCE per definizione) e di terapia insulinica multi-iniettiva, associandosi ad un maggior incremento ponderale e soprattutto ad un maggior numero di ipoglicemie severe nel gruppo in trattamento intensivo, in particolare nello studio ACCORD e VADT. È molto probabile quindi che i risultati negativi sulla prognosi generale dei pazienti, generati da questi studi, siano dipesi da un trattamento troppo aggressivo, piuttosto che dal valore di emoglobina glicata (HbA_{1c}) raggiunto, soprattutto nel gruppo dei pazienti più fragili perché già portatori di danno cardiovascolare. È per questo motivo che le linee guida relative agli obiettivi glicemici hanno enfatizzato la necessità di porsi obiettivi terapeutici meno ambiziosi di HbA_{1c} nei pazienti anziani, con lunga durata di malattia, con complicanze e comorbilità, con scarsa propensione a curarsi, nei quali l'aggressività terapeutica associata ad un rischio elevato di ipoglicemia potrebbe portare ad eventi avversi e ad un peggioramento della prognosi.

IL PARADIGMA È CAMBIATO

Dagli inizi del secolo ad oggi la possibilità di cura dei pazienti con diabete si è modificata e arricchita di nuove evidenze scientifiche e di nuovi strumenti terapeutici che inducono a re-interpretare il risultato degli studi clinici randomizzati e quindi di ridiscutere gli obiettivi terapeutici. La prima osservazione da fare è che il miglioramento del compenso glicemico si associa alla riduzione del rischio cardiovascolare, anche nei pazienti più compromessi. Lo studio UKPDS in pazienti con recente riscontro di malattia, e gli stessi studi ACCORD e VADT hanno infatti documentato nel follow-up che è seguito alla chiusura dello studio clinico interventistico (quando i pazienti non hanno più seguito una strategia intensiva o standard) a distanza di molti anni, una significativa prevenzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti che erano stati allocati in fase di studio clinico al trattamento intensivo[258-260]. La seconda osservazione da fare è che si sono resi disponibili da allora farmaci innovativi che si caratterizzano per un rischio di ipoglicemia, quando non utilizzati in associazione a sulfaniluree ed insulina, molto basso. Il pioglitazone, l'unico farmaco della classe dei tiazolidinedioni attualmente disponibile, agisce alleviando a livello dei tessuti periferici l'azione deleteria della lipotossicità, e costituendo a tutt'oggi l'unico vero farmaco insulino-sensibilizzante con basso rischio di ipoglicemia. Gli inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP4) e gli agonisti del recettore del "glucagon-like peptide 1" (GLP-1) inducono la secrezione post-prandiale di insulina e il loro effetto è glucosio-dipendente, come tali non determinano rischio di ipoglicemia. Gli inibitori del co-trasportatore di sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2) inducono una riduzione della glicemia grazie al loro effetto glicosurico dovuto alla capacità di ridurre la soglia renale del riassorbimento tubulare, e quindi un meccanismo d'azione totalmente svincolato dalla produzione di insulina.

Il paradigma è cambiato tanto da determinare da parte della Società Italiana di Diabetologia e della Società Italiana

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

di Geriatria e Gerontologia la redazione di un documento di consenso intersocietario che ricorda come nei pazienti diabetici anziani l'obiettivo terapeutico debba essere stabilito sulla base del fatto che la terapia prescelta non sia a rischio di ipoglicemia e che quando il rischio ipoglicemico sia scongiurato l'obiettivo terapeutico può diventare ambizioso tanto quanto nel soggetto giovane con breve durata di malattia (HbA_{1c} <7%) e come obiettivi meno ambizioni (HbA_{1c} <8%) siano da riservarsi solo nel caso diventi indispensabile e necessaria la terapia con rischio potenziale di ipoglicemia (sulfaniluree ed insulina)[261].

IL PAZIENTE AFFETTO DA DIABETE DI TIPO 2 IN PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA

La medicina basata sulle evidenze ha generato alcuni dati interessanti sulla possibilità di prevenire le MCV nei pazienti con diabete, anche se i dati a riguardo non sono particolarmente numerosi. Questi dati si focalizzano sull'intervento sullo stile di vita, metformina, acarbosio e sulfaniluree vs pioglitazone.

L'intervento sullo stile di vita

Un caposaldo terapeutico nel paziente con diabete di tipo 2 è costituito dall'intervento sullo stile di vita. In relazione all'intervento nutrizionale, uno studio multicentrico spagnolo ha assegnato quasi 7500 pazienti ad alto rischio vascolare ma senza documentata MCV (e quindi in prevenzione primaria/secondaria) a tre tipologie di strategia nutrizionale: la dieta mediterranea supplementata con olio extra vergine di oliva, la dieta mediterranea supplementata con noci, nocciole e mandorle o la dieta di controllo (consiglio di ridurre il contenuto di grassi)[93]. L'obiettivo primario dello studio è stato il classico cardiovascolare composito costituito da mortalità cardiovascolare, infarto ed ictus non fatali e lo studio è stato interrotto a seguito di una analisi *ad interim* dopo un periodo di follow-up mediano di quasi 5 anni perché i gruppi assegnati alla dieta mediterranea hanno dimostrato una significativa riduzione del rischio (hazard ratio [HR] 0.70, intervallo di confidenza [IC] 95% 0.54-0.92 e HR 0.72, IC 95% 0.54-0.96) rispetto al gruppo di controllo.

Anche l'esercizio fisico, che ha documentato una marcata efficacia nella prevenzione primaria dell'insorgenza di diabete in individui ad alto rischio perché caratterizzati da alterata omeostasi glucidica con i risultati di almeno due grandi studi clinici randomizzati eseguiti in popolazioni scandinave e nord-americane[262,263] promette da sempre di garantire capacità di prevenzione cardiovascolare nel paziente che ha già manifestato il diabete. Lo studio Look AHEAD è lo studio multicentrico più famoso a riguardo eseguito nel Nord-America[264]. In questo caso i 5145 pazienti arruolati erano individui sovrappeso/obesi con franco diabete che sono stati assegnati ad un intervento intensivo sullo stile di vita, che si proponeva di ottenere con dieta ed esercizio fisico una significativa riduzione ponderale rispetto al gruppo di controllo che riceveva solo supporto ed educazione. Anche in questo caso lo studio è stato interrotto prematuramente dopo un follow-up mediano di quasi 10 anni perché, a dispetto di una più marcata riduzione ponderale nel gruppo di intervento, non si è osservato un effetto di riduzione del rischio cardiovascolare (mortalità cardiovascolare, infarto e ictus non fatali e ospedalizzazione per angina; HR 0.95, IC 95% 0.83-1.09). Questo studio lascia molti interrogativi aperti ma a tutt'oggi è il più grande studio randomizzato controllato che abbia cercato di rispondere al quesito originario.

Metformina

Nello studio UKPDS, dei 4075 pazienti con recente insorgenza di diabete reclutati in 15 centri, 1704 erano sovrappeso, giovani (età media 53 anni) e hanno costituito quindi un contesto sperimentale di prevenzione cardiovascolare primaria o secondaria; 753 sono stati assegnati ad un trattamento intensivo con metformina da comparare al solo intervento nutrizionale e in una analisi secondaria da comparare a terapia intensiva con sulfanilurea o insulina[265]. I pazienti assegnati al trattamento con metformina hanno documentato un beneficio rispetto alla terapia nutrizionale tradizionale per tutti gli obiettivi relati al diabete, morte relative a diabete, e mortalità per tutte le cause e un beneficio anche nei confronti della terapia intensiva con sulfanilurea o insulina sostenendo allora, nel lontano 1998, la raccomandazione che ancora oggi è la più solida in tutte le linee guida nazionali ed internazionali, relativa alla metformina come farmaco di prima scelta all'esordio del diabete.

Acarbosio

Lo studio STOP-NIDDM (STOP-Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus)[266] si è proposto di valutare se l'intervento con acarbosio 3 volte al giorno in associazione ai pasti, grazie alla sua capacità di limitare le escursioni glicemiche post-prandiali si associasse ad un beneficio cardiovascolare. Lo studio deve essere considerato di prevenzione cardiovascolare primaria perché ha reclutato pazienti con alterata glicemia a digiuno (lo scopo principale era di verificare se ci fosse una riduzione della velocità di comparsa di nuovi casi di diabete). Nell'analisi "intention-to-treat" sono stati considerati quasi 1400 pazienti, ma il 24% ha interrotto lo studio più frequentemente a causa dei noti effetti collaterali gastro-intestinali che affliggono i pazienti in terapia con acarbosio. Lo studio ha riportato una riduzione del rischio relativo di eventi cardiovascolari (HR 0.51, IC 95% 0.28-0.95; p=0.03) con effetto più marcato di prevenzione dell'infarto del miocardio.

Pioglitazone vs sulfaniluree in aggiunta a metformina

Lo studio TOSCA.IT (Thiazolidinediones Or Sulfonylureas Cardiovascular Accidents Intervention Trial)[267] è uno studio clinico pragmatico eseguito in 57 centri diabetologici italiani nel quale poco più di 3000 pazienti in larga maggioranza in prevenzione cardiovascolare primaria (solo il 10-12% aveva una storia pregressa di MCV) sono stati assegnati a trattamento con pioglitazone o sulfanilurea (glibenclamide, glimepiride o gliclazide) in aggiunta alla metformina. Anche in questo caso lo studio è stato interrotto precocemente a 57 mesi per analisi di futilità. L'endpoint primario cardiovascolare non ha documentato significative differenze tra i due gruppi di studio (HR 0.96, IC 95% 0.74-1.26; p=0.79) anche se è stato osservato un eccesso di ipoglicemie e un fallimento terapeutico più rapido nei pazienti assegnati a sulfaniluree rispetto a pioglitazone.

IL PAZIENTE AFFETTO DA DIABETE DI TIPO 2 AD ALTO RISCHIO CARDIOVASCOLARE

La medicina basata sulle evidenze imposta dalle agenzie regolatorie (Food and Drug Administration e European Medicines Agency) dopo l'allarme innescato dalle meta-analisi relative al rosiglitazone[268] per escludere che i farmaci anti-diabetici potessero avere effetti cardiovascolari deleteri, ha generato

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

negli ultimi anni una mole di dati molto importanti sulla possibilità di prevenire le MCV nei pazienti con diabete in pazienti con MCV pregressa o a rischio cardiovascolare molto elevato. Questi dati si focalizzano su pioglitazone, insulina, acarbosio, inibitori della DPP4, inibitori di SGLT2, agonisti del recettore del GLP-1. Anche se diversi aspetti, soprattutto meccanicistici, rimangono da comprendere pienamente, i risultati degli studi sono sufficientemente robusti da determinare specifiche raccomandazioni in relazione alla sicurezza e alla prevenzione cardiovascolare.

Pioglitazone

Nello studio PROactive (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events) il pioglitazone è stato comparato a placebo in relazione alla sua capacità di prevenire eventi cardiovascolari (obiettivo primario: mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio ed ictus non fatali, rivascolarizzazioni agli arti inferiori) in pazienti con diabete ed evento cardiovascolare pregresso o ad alto rischio di evento[269]. Lo studio non è riuscito a documentare un significativo effetto sull'endpoint primario, ma ha documentato un effetto sull'obiettivo secondario principale (mortalità per tutte le cause, infarto ed ictus non fatali: HR 0.84, IC 95% 0.72-0.98; p=0.027). Lo studio ha, però, mostrato un aumentato rischio di ricoveri per scompenso cardiaco, senza eccesso di mortalità in questo senso. Uno studio che non ha reclutato pazienti diabetici ma pazienti con recente ictus cerebri o attacco ischemico transitorio allocati a ricevere pioglitazone o placebo, ha documentato un effetto positivo (HR 0.76, IC 95% 0.62-0.93; p=0.007) sull'obiettivo primario costituito dall'ictus fatale e non fatale o infarto del miocardio[270].

Insulina basale

A dispetto del fatto che la popolazione reclutata nello studio ORIGIN (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention) fosse costituita da pazienti con alterata glicemia a digiuno o con diabete di recente riscontro, questa è risultata essere costituita da pazienti con eventi cardiovascolari pregressi in una proporzione del 58-59%[271]. L'incidenza di eventi cardiovascolari non è risultata differente per i due obiettivi co-principali dimostrando un effetto cardiovascolare neutro della terapia insulinica basale con glargine quando comparata alla terapia standard (che peraltro poteva includere terapia insulinica che non fosse glargine). Più recentemente degludec, insulina basale con farmacocinetica e farmacodinamica più stabile rispetto a quella di glargine U100, ha documentato nello studio DEVOTE (Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec vs Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events), nel quale i pazienti reclutati avevano una storia di MCV pregressa in più dell'80% dei casi, un effetto non inferiore sull'obiettivo primario composito (morte cardiovascolare, infarto del miocardio e ictus non fatale)[272].

Acarbosio

Lo studio STOP-NIDDM sopra citato, eseguito in una popolazione in prevenzione cardiovascolare primaria, aveva ottenuto dati iniziali promettenti con l'utilizzo di acarbosio. Recentemente si sono resi disponibili i dati relativi allo studio eseguito in prevenzione cardiovascolare terziaria in una popolazione di individui cinesi con alterata tolleranza al glucosio e storia pregressa di malattia coronarica[273]. L'utilizzo di acarbosio è stato comparato a quello di placebo e gli obiettivi compositi cardiovascolari primario (HR 0.98, IC 95% 0.86-1.11, p=0.73) e secondari non hanno documentato una significativa riduzione del rischio nei pazienti assegnati ad acarbosio rispetto al controllo, a dispetto del fatto che fosse dimostrata una ridotta conversione a diabete nel gruppo in terapia farmacologica.

Inibitori della dipeptidil peptidasi 4

Saxagliptin, nello studio SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction), è stato il primo farmaco della classe, con dati disponibili relativi alla sicurezza cardiovascolare: sono stati reclutati quasi 17 000 pazienti con diabete di tipo 2 e storia pregressa di MCV oppure rischio elevato allocandoli a ricevere, in aggiunta alla terapia pre-esistente, il farmaco o placebo. Non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi nell'obiettivo composito di sicurezza cardiovascolare (morte cardiovascolare, infarto e ictus non fatale), ma nel gruppo saxagliptin è stato documentato un aumento delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco[274]. Nello studio EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care) sono stati reclutati circa 5500 pazienti diabetici con un episodio recente di sindrome coronarica acuta che ricevevano alogliptin o placebo in aggiunta alla terapia pre-esistente. Non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi nell'endpoint composito di sicurezza cardiovascolare (morte cardiovascolare, infarto e ictus non fatale)[275]. Da ultimo nello studio TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) sono stati reclutati circa 15 000 pazienti ad alto rischio cardiovascolare che sono stati trattati con sitagliptin o placebo in aggiunta alla terapia pre-esistente. Non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi nell'endpoint composito di sicurezza cardiovascolare (morte cardiovascolare, infarto e ictus non fatale) e nei tassi di ospedalizzazione per scompenso cardiaco[276]. Sono state pubblicate diverse meta-analisi che hanno esplorato la possibile associazione fra inibitori della DPP4 e scompenso cardiaco in studi clinici randomizzati e in studi osservazionali. Due recenti meta-analisi hanno concluso che la terapia con inibitori della DPP4 può associarsi ad un possibile lieve eccesso (13%) di ospedalizzazioni (8 casi/1000 pazienti trattati per 5 anni)[277]. Al contrario studi osservazionali retrospettivi su ampi database non hanno confermato l'incremento di ospedalizzazione per scompenso cardiaco durante trattamento con inibitori di della DPP4[278,279]. Da ultimo, uno studio italiano osservazionale, retrospettivo, basato su database dell'Agenzia Italiana del Farmaco, ha documentato una significativa riduzione del rischio di ricovero per insufficienza cardiaca in pazienti diabetici in terapia con inibitori della DPP4 rispetto ai pazienti che erano in terapia con sulfanilurea[280].

Inibitori del co-trasportatore di sodio-glucosio di tipo 2

Gli studi clinici condotti con farmaci della classe sono EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin)[281-283] e CANVAS (canagliflozin)[284]. Nello studio EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) sono stati arruolati e allocati a trattamento con empagliflozin 10 mg o 25 mg o placebo in mono-somministrazione orale giornaliera 7000 pazienti diabetici con MCV nota. La prevalenza di scompenso cardiaco al basale nella popolazione era circa del 10%, ma il 47% dei pazienti ave-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

va avuto un pregresso infarto e il 45% circa era in terapia insulinica. Alla fine del periodo di osservazione lo studio ha documentato una riduzione dell'obiettivo primario (mortalità cardiovascolare ed infarto ed ictus non fatali) del 14% nei pazienti in empagliflozin con un effetto trascinante della riduzione di mortalità cardiovascolare pari al 38%[281]. Empagliflozin ha documentato in un'analisi successiva un effetto di nefroprotezione altrettanto significativo, rallentando la progressione del declino del filtrato glomerulare tipica dell'invecchiamento e stabilizzandola nel tempo nonché riducendo eventi renali nella popolazione in trattamento[282]. Il rischio di ricovero per scompenso cardiaco si è ridotto di un terzo[283] e questo effetto benefico è stato osservato praticamente in tutte le sottocategorie antropometriche (età, sesso, indice di massa corporea) dei pazienti, controllo glicemico buono o mediocre, controllo pressorio, funzione renale, e indipendentemente dalla terapia farmacologica basale. Nei pazienti che durante lo studio sono stati ricoverati per scompenso cardiaco la mortalità è stata elevata, ma in coloro che assumevano empagliflozin è comunque stata marcatamente ridotta rispetto al placebo (13.5% vs 24.2%). Questi dati ottenuti con empagliflozin sulla protezione cardiovascolare e sulla nefroprotezione sono stati recentemente confermati dallo studio CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) con canagliflozin. In questo caso sono stati allocati al trattamento o placebo poco più di 10 000 pazienti con un effetto sull'obiettivo primario (mortalità cardiovascolare ed infarto ed ictus non fatali) di riduzione del 14% nei pazienti in canagliflozin come in empagliflozin, con un effetto meno eclatante sulla mortalità cardiovascolare pari al 13%, anche se va ricordato che in questo studio il 30% dei pazienti era in prevenzione cardiovascolare primaria[284]. CANVAS ha confermato un possibile effetto di classe sullo scompenso cardiaco, dimostrando una riduzione del ricovero per insufficienza cardiaca del 33%.

Agonisti del recettore del glucagon-like peptide-1

Lo studio ELIXA (Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome), nel quale lixisenatide, un agonista del recettore del GLP-1 a breve durata d'azione, è stato somministrato una volta al giorno per via sottocutanea in pazienti con un recente ricovero per sindrome coronarica acuta, non ha riportato un effetto sugli eventi cardiovascolari maggiori (HR 1.02, IC 95% 0.89-1.17), dimostrando la non inferiorità nei confronti di placebo (si trattava anche in questo caso di uno studio di sicurezza) ma non ha neppure dimostrato la superiorità rispetto a placebo[285]. Nello studio LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results), gli effetti di liraglutide sono stati paragonati a quelli del placebo in quasi 10 000 pazienti in prevenzione secondaria (circa il 70%) o ad alto rischio cardiovascolare. È stata riscontrata una riduzione dell'obiettivo primario (mortalità cardiovascolare, infarto ed ictus non fatali) del 13% e nel composito l'evento trainante la significatività è risultato essere la mortalità cardiovascolare (ridotta del 22%)[162]. Nello studio SUSTAIN-6 (Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes), con semaglutide a lunga durata d'azione a somministrazione settimanale, è stata riscontrata una riduzione dell'obiettivo primario (mortalità cardiovascolare, infarto ed ictus non fatali) del 26% nei pazienti allocati a semaglutide rispetto a quelli in placebo[286]. Anche nel più recente studio EXSCEL (Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering Trial), exenatide LAR, anch'esso a lunga durata d'azione a somministrazione settimanale, è risultato associato ad una tendenza non significativa alla riduzione dell'endpoint cardiovascolare composito (HR 0.91, IC 95% 0.83-1.00; p=0.06 per superiorità) ma ha determinato una riduzione della mortalità per tutte le cause[287].

I risultati di questi importanti studi clinici randomizzati in prevenzione cardiovascolare sia primaria che secondaria hanno indotta la Società Italiana di Diabetologia[288] a redigere un documento di consenso relativo agli effetti di prevenzione cardiovascolare e di rallentamento della progressione della malattia renale dimostrato da alcuni dei farmaci di queste classi più recentemente a nostra disposizione e innovative.

CONCLUSIONI

Sulla base delle evidenze disponibili oggi in letteratura è possibile sostenere come il controllo glicemico sia di fondamentale importanza nella gestione del diabete mellito di tipo 2, allo scopo di prevenire le complicanze microvascolari (retinopatia, nefropatia e neuropatia sensitivo-motoria e autonomica) e di ridurre quindi il carico di malattia correlato alle patologie cardiovascolari e renali.

Take home messages

- Il controllo glicemico unitamente alla valutazione dei fattori di rischio cardiovascolare sono fondamentali per la gestione del diabete di tipo 2 e per ridurre il carico di malattia correlato alle patologie cardiovascolari e renali.
- Le modificazioni dello stile di vita, una sana alimentazione e la pratica di attività fisica sono efficaci nella prevenzione primaria dell'insorgenza di diabete nei soggetti ad alto rischio.
- Sono oggi disponibili farmaci, come il pioglitazone, gli inibitori della dipeptidil peptidasi 4, gli agonisti del recettore GLP-1 e gli inibitori di SGLT2, che si caratterizzano per un basso rischio di ipoglicemia.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

18. Terapia antipiastrinica

Giovambattista Desideri, Massimo Volpe

G Ital Cardiol 2018;19(2 Suppl 1):58S-60S

INTRODUZIONE

La terapia antipiastrinica rappresenta oggi un caposaldo della prevenzione cardiovascolare in ragione del ruolo centrale della trombosi nello sviluppo degli eventi cardiovascolari acuti[289,290]. Un gran numero di studi clinici sull'efficacia dei farmaci antipiastrinici nella prevenzione cardiovascolare ha dimostrato inequivocabilmente il beneficio di questi farmaci – aspirina ed inibitori del recettore $P2Y_{12}$ – nel ridurre la mortalità e/o nuovi eventi cardiovascolari con un rischio di sanguinamento accettabile in pazienti con evidenza di pregresse malattie cardiovascolari (MCV) tanto da giustificarne la raccomandazione dell'uso in prevenzione secondaria con specifiche indicazioni[291-294].

In prevenzione primaria l'aspirina produce una riduzione statisticamente significativa del rischio di un primo infarto miocardico acuto ma aumenta il rischio di sanguinamento, sia gastro-intestinale ed extracranico che, anche se in proporzioni minori, intracranico (ictus emorragico)[295]. Per questo motivo, sia le linee guida che le opinioni di esperti differiscono sostanzialmente tra loro nelle raccomandazioni, riflettendo l'incertezza della stima di un preciso rapporto beneficio-rischio[296-298]. Un documento di consenso della Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC) ha recentemente fatto il punto sull'uso dell'aspirina in prevenzione primaria con una disamina critica del rapporto tra vantaggi e rischi connessi all'assunzione di aspirina in soggetti senza pregressi eventi cardiovascolari[299].

ASPIRINA E PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE PRIMARIA

L'aspirina è l'unico farmaco antitrombotico studiato sufficientemente in prevenzione primaria ma le indicazioni per l'uso di tale farmaco in questo ambito di prevenzione sono ancora argomento di dibattito scientifico in ragione del sottile equilibrio tra benefici e rischi derivanti dall'uso regolare di aspirina in soggetti che non hanno ancora avuto eventi cardiovascolari[300]. Non sorprende, quindi, che le diverse linee guida forniscano raccomandazioni ora non completamente concordanti, ora del tutto discordanti. Secondo le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC), l'aspirina (o il clopidogrel) «non sono raccomandati nei soggetti senza MCV o malattia cerebrovascolare» a causa del rischio di sanguinamento maggiore (classe di raccomandazione III, livello di evidenza B)[16]. Al contrario, le linee guida dell'American College of Chest Physicians (ACCP) consigliano basse dosi di aspirina (75-100 mg/die) per le persone di età >50 anni senza patologia cardiovascolare sintomatica (grado 2b)[301], sottolineando che il beneficio dell'aspirina è simile nei pazienti con e senza diabete. Le raccomandazioni dell'American Diabetes Association (ADA)[302], e quelle congiunte AHA/ADA[303] suggeriscono di stratificare il rischio, con una soglia per consigliare l'uso di aspirina a valori di rischio a 10 anni >10%. Infine le raccomandazioni delle Joint British Societies sulla prevenzione delle MCV sconsigliano l'uso dell'aspirina in prevenzione primaria anche nel paziente affetto da diabete mellito o insufficienza renale cronica[304]. Più recentemente un'accurata analisi condotta dalla U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) ha prodotto una raccomandazione più dettagliata per l'indicazione all'aspirina in prevenzione primaria, tenendo in debita considerazione il peso del vantaggio addizionale che potrebbe derivare nel paziente che assume aspirina in prevenzione cardiovascolare primaria da una riduzione del rischio di carcinoma del colon-retto[305].

ASPIRINA E PREVENZIONE ONCOLOGICA

Il possibile effetto chemopreventivo dell'aspirina, soprattutto nel riguardi del carcinoma del colon-retto, è stato oggetto nel corso degli ultimi anni di una notevole mole di studi e di revisioni della letteratura[306-308]. Numerosi studi di coorte hanno dimostrato una riduzione della mortalità per tutte le cause e per cause oncologiche in pazienti affetti da cancro del colon-retto non metastatico che avevano iniziato ad assumere regolarmente aspirina dopo la diagnosi. Alcuni studi clinici randomizzati controllati, inoltre, hanno evidenziato come l'aspirina riduca le recidive di adenomi del colon in pazienti sottoposti a polipectomia endoscopica. In linea con queste evidenze, meta-analisi condotte su ampie casistiche di pazienti hanno dimostrato come l'aspirina, assunta per più di 5 anni ad un dosaggio giornaliero di 75-300 mg, sia in grado di ridurre l'incidenza di cancro del colon-retto, la mortalità e il rischio di metastasi per cancro del colon-retto. I benefici sembrano aumentare in maniera proporzionale alla durata del trattamento.

Le evidenze attualmente disponibili, tuttavia, non sono tali da poter raccomandare l'impiego dell'aspirina in prevenzione primaria in pazienti a rischio intermedio per cancro del colon-retto (adulti di 50-70 anni con storia familiare, ma in assenza di patologie ereditarie, quali la sindrome di Lynch e la poliposi adenomatosa familiare, e di malattie infiammatorie croniche intestinali).

RACCOMANDAZIONI PRATICHE PER L'USO DI ASPIRINA IN PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE PRIMARIA

Le evidenze della letteratura scientifica sull'uso dell'aspirina in prevenzione cardiovascolare non consentono di assumere una raccomandazione dicotomica: da un lato una chiara indicazione in prevenzione secondaria e dall'altra una raccomandazione a non dare aspirina in prevenzione primaria. Una via pratica per la risoluzione del dibattito sull'utilizzo dell'aspirina

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

in prevenzione primaria è quella di cercare di identificare il "beneficio clinico netto", ossia di prevedere se nel paziente che abbiamo di fronte vi siano ragionevoli probabilità di determinare un beneficio piuttosto che un danno. La base di partenza non può che essere il livello di rischio del paziente. Il rischio cardiovascolare deve essere visto, infatti, come un *continuum*, passando dalla prevenzione primaria in soggetti giovani totalmente sani, alla prevenzione primaria dei soggetti ad alto rischio, infine alla prevenzione secondaria. Non vi è, infatti, alcuna ragione teorica, né tanto meno alcuna prova, che suggerisca una discontinuità degli effetti dell'aspirina e una sua non indicazione o indicazione schematica e rigida in prevenzione primaria o secondaria, rispettivamente.

La soglia di rischio, secondo quanto suggerito da un documento di consenso realizzato da 7 Società Scientifiche nazionali che si occupano di prevenzione cardiovascolare[297], congiuntamente con il Working Group on Thrombosis dell'ESC[296], è ragionevolmente rappresentata da un rischio di eventi cardiovascolari maggiori (morte, infarto miocardico e ictus) ≥2/100 pazienti-anno, secondo le stime di rischio più accurate e specifiche per ogni paese (Figura 21). Tutti i pazienti con un rischio cardiovascolare uguale o maggiore a tale cut-off dovrebbero essere eleggibili alla terapia con aspirina.

Nei soggetti con un rischio cardiovascolare intermedio la decisione di iniziare la terapia con aspirina viene affidata alla valutazione individuale del medico circa le altre comorbilità del paziente, in primis il rischio emorragico, e alle preferenze di quest'ultimo (Figura 21)[297]. Questa posizione è supportata dalle evidenze attualmente disponibili ed è orientata a privilegiare la sicurezza rispetto all'efficacia. Il limite di rischio, infatti, è superiore rispetto a quello proposto dalla USPSTF (0.6/100 pazienti-anno)[305] ed a quello indicato dall'AHA (1/100 pazienti-anno)[309]. Questa soglia di rischio è anche significativamente superiore rispetto a quella delle raccomandazioni attuali dell'ACCP[291] che suggeriscono basse dosi di aspirina per tutte le persone di età >50 anni. Il livello di soglia di rischio ≥2/100 pazienti-anno corrisponde approssimativamente ad un rischio SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) del 7-10% a 10 anni ed è sufficientemente conservativo per ipotizzare un beneficio cardiovascolare netto. La possibilità che l'assunzione di aspirina possa determinare nel lungo termine benefici addizionali in ragione di una riduzione delle morti non cardiovascolari, come quelle per neoplasia, rafforza tali raccomandazioni in attesa dei dati definitivi che forniranno gli studi clinici randomizzati in corso (Figura 21).

Tutte le raccomandazioni sull'aspirina in prevenzione primaria andrebbero ristrette alle basse dosi in ragione della saturabilità degli effetti preventivi cardiovascolare ed oncologico per dosaggi di farmaco compresi tra 75 e 100 mg/die[307] e dell'impatto significativo che anche piccoli incrementi di dose sembrano avere sulle complicanze emorragiche gastro-enteriche[310].

Quanto sopra esposto dimostra come il fulcro del dibattito scientifico sull'uso dell'aspirina in prevenzione primaria sia rappresentato dal beneficio clinico netto dell'approccio preventivo che necessariamente deve essere considerato nella sua globalità, tenendo in debita considerazione anche possibili interferenze farmacologiche che possono in qualche misura ridurre la resa terapeutica di uno o più trattamenti farmacologici che compongono una determinata strategia di prevenzione. Meritano menzione a tale riguardo alcune evidenze suggestive di una possibile interferenza di aspirina con alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina[311], farmaci di comune utilizzo nel paziente a rischio cardiovascolare

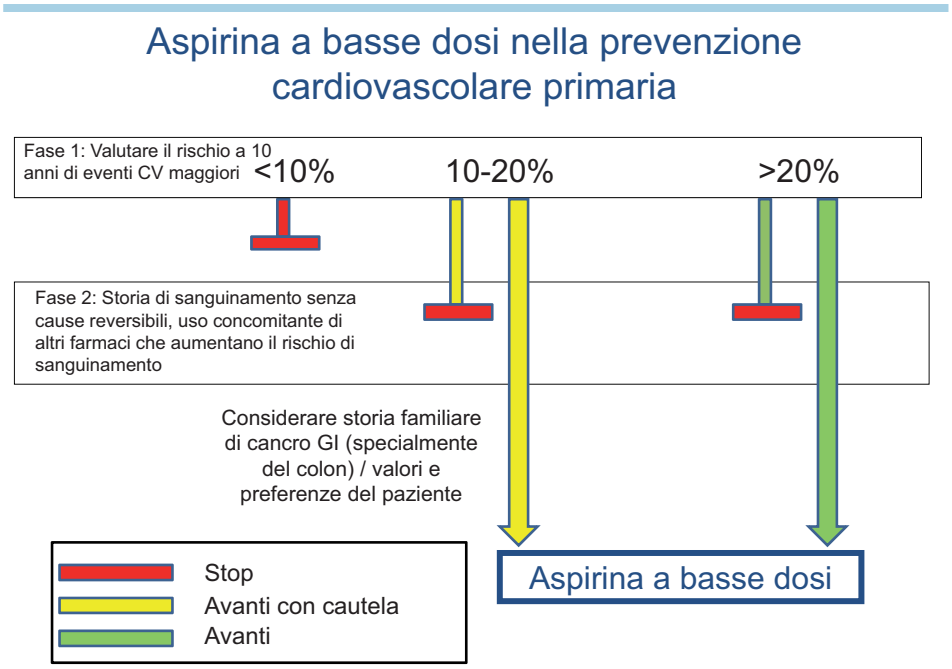


Figura 21. Algoritmo pratico proposto dal Documento di Consenso Intersocietario e dal Working Group on Thrombosis della Società Europea di Cardiologia per la prescrizione di aspirina a basse dosi in prevenzione primaria in relazione al livello di rischio.
CV, cardiovascolare; GI, gastro-intestinale.
Modificata da Halvorsen et al.[296] e riprodotta con permesso da Volpe et al.[297].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

elevato, che suggeriscono l'opportunità di orientare la scelta verso molecole la cui resa terapeutica non è significativamente inficiata dalla concomitante assunzione di aspirina[312].

RACCOMANDAZIONI PRATICHE PER L'USO DI ASPIRINA IN PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE SECONDARIA

L'efficacia degli antiaggreganti piastrinici nella profilassi di nuovi eventi aterotrombotici in pazienti con pregressa patologia cardiovascolare quale infarto miocardico, ictus ed attacchi ischemici transitori, è stata dimostrata nel corso di numerosi studi clinici controllati. L'uso dei farmaci antipiastrinici in prevenzione cardiovascolare secondaria rappresenta oggi una raccomandazione proposta da tutte le linee guida internazionali con il massimo grado di evidenza. Le linee guida europee per la prevenzione cardiovascolare nella pratica clinica raccomandano l'uso di aspirina nei pazienti con pregresso infarto miocardico (classe di raccomandazione I, livello di evidenza A)[16]. L'uso di aspirina, da sola o in associazione a dipiridamolo, o di clopidogrel è raccomandato nei pazienti con ictus ischemico non cardioembolico o attacco ischemico transitorio (classe di raccomandazione I, livello di evidenza A)[16]. Prasugrel e ticagrelor non sono raccomandati nei pazienti con malattia coronarica stabile a meno che, nel caso di ticagrelor, il paziente non abbia sofferto di una sindrome coronarica acuta[16]. Nei pazienti con sindrome coronarica acuta è raccomandato l'uso di un inibitore del recettore $P2Y_{12}$ – clopidogrel, prasugrel o ticagrelor – in associazione ad aspirina per 12 mesi a meno che non sussistano controindicazioni quali un eccessivo rischio di sanguinamento (classe di raccomandazione I, livello di evidenza A)[16]. L'uso della doppia antiaggregazione (aspirina + inibitore del recettore $P2Y_{12}$) per un periodo di tempo superiore ai 12 mesi può essere considerato dopo un'attenta valutazione del rischio ischemico ed emorragico (classe di raccomandazione IIb, livello di evidenza A). Nei pazienti sottoposti ad impianto di stent medicati che presentino un aumentato rischio emorragico può essere considerato l'uso di un inibitore del recettore $P2Y_{12}$ per un periodo di tempo ridotto di 3-6 mesi (classe di raccomandazione IIb, livello di evidenza A)[16]. Evidenze più recenti derivanti dallo studio PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction) sostengono l'impiego di dosi più basse di ticagrelor (60 mg bid) per un periodo più lungo (12 mesi)[313].

CONCLUSIONI

La terapia antipiastrinica è uno strumento terapeutico di fondamentale importanza in prevenzione cardiovascolare. Come per tutti i farmaci anche per gli antipiastrinici è necessaria un'attenta valutazione del rapporto costi/benefici. In prevenzione secondaria il rapporto è decisamente a favore dei vantaggi, ragione per cui l'uso di questi farmaci è raccomandato da tutte le linee guida per i pazienti che abbiano avuto un evento cardiovascolare o cerebrovascolare. In prevenzione primaria la sfida avviata per definire il possibile beneficio netto derivante dalla prescrizione dell'aspirina consiste nell'avere a disposizione una stima attendibile della probabilità di incorrere in eventi ischemici rispetto agli eventi emorragici. In questo dilemma, il ruolo del medico dovrebbe essere quello di incoraggiare l'assunzione di aspirina per gli individui ad elevata probabilità di eventi cardiovascolari e bassa probabilità di emorragie e di scoraggiarla in caso contrario. Bisogna sottolineare che i modelli di analisi proposti finora circa il rapporto rischio/beneficio attribuiscono la stessa importanza agli eventi ischemici non fatali ed a quelli emorragici. Va, tuttavia, considerato che l'ictus emorragico non rappresenta più del 20% dei sanguinamenti maggiori mentre gli eventi emorragici a livello gastro-intestinale sono spesso di modesta entità o comunque, anche se di maggiore entità, gestibili nella generalità dei casi[297]. Appare, quindi, del tutto sostenibile la posizione della USPSTF di condividere con il paziente la decisione terapeutica[305]. In questo contesto, la riduzione dell'incidenza e della mortalità per cancro potrebbe essere di grande rilevanza per estendere l'indicazione del trattamento con aspirina[306].

Take home messages

- L'uso dell'aspirina in prevenzione primaria, seppur ancora dibattuto, trova ragionevole indicazione in presenza di un rischio di eventi cardiovascolari maggiori ≥2/100 pazienti-anno (pari a un rischio SCORE del 7-10% a 10 anni), soprattutto nei pazienti maschi di età compresa tra 50-60 anni.
- L'uso dell'aspirina nei pazienti con pregressa patologia cardio-cerebrovascolare è raccomandato da tutte le linee guida internazionali con il massimo grado di evidenza.
- Recenti evidenze suggeriscono un possibile effetto chemopreventivo dell'aspirina, in particolare del carcinoma del colon-retto. In questa ottica, è possibile prospettare uno spettro di impiego più ampio nei soggetti ad alto rischio cardiovascolare e neoplastico.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

19.
Compliance ai trattamenti prescritti

Claudio Borghi, Bruno Trimarco

G Ital Cardiol 2018;19(2 Suppl 1):61S-66S

INTRODUZIONE

Le malattie cardiovascolari sono la prima causa di morte nel nostro Paese e in tutto il mondo industrializzato soprattutto in ragione dell'impatto dei diversi fattori di rischio che agendo in maniera isolata o, più spesso, interattiva innescano quella catena di eventi che conduce alla malattia conclamata e alle sue estreme conseguenze[314].

Il controllo adeguato dei fattori di rischio cardiovascolare rappresenta una strategia indispensabile in una logica di prevenzione efficace e il suo successo dipende dalla disponibilità di conoscenze adeguate, di farmaci di documentata efficacia e dal raggiungimento di target di intervento che assicurino la riduzione persistente del profilo di rischio.

I dati attuali dimostrano come tale pieno successo terapeutico sia oggi raggiunto solo da una percentuale di pazienti inferiore al 40% tra quelli sottoposti a terapia preventiva (Figura 22)[315] e tutto ciò a causa di una serie integrata di fattori che coinvolgono tutte le componenti della catena di successo della terapia che va dal medico al paziente, passando attraverso le caratteristiche del sistema sanitario e la disponibilità di formulazioni farmaceutiche in grado di incrementare la propensione dei pazienti ad assumere le prescrizioni in maniera corretta (Tabelle 29 e 30). Dall'insieme di tutti questi eterogenei elementi scaturisce un concetto di largo impiego clinico identificabile come "compliance terapeutica" (Figura 23), che definisce la capacità di assumere i farmaci prescritti secondo le modalità definite in termini di dosi, posologia e tempistica di assunzione.

DEFINIZIONI DI COMPLIANCE E ADERENZA

La compliance si considera adeguata quando i pazienti assumono correttamente almeno l'80% delle dosi di farmaco prescritte mentre percentuali comprese tra 40-80% e <40% debbono essere considerate rispettivamente inadeguate e sub-terapeutiche[316]. Nell'ambito della definizione di compliance terapeutica è possibile identificare due componenti prevalenti e cioè l'"aderenza" alla terapia, che rappresenta il grado di rispetto delle prescrizioni così come sono state formulate in termini di farmaci, dosi e modalità di assunzione (es. 1 compressa al dì preferenzialmente il mattino), e la "persistenza", che rappresenta per contro la costanza sistematica nell'assunzione che potrebbe però avvenire in regime di scarsa aderenza (es. assunzione sistematica e giornaliera di una dose dimezzata di un farmaco). Esistono quindi pazienti aderenti e persistenti mentre per contro possono esistere casi di pazienti scarsamente aderenti, scarsamente persistenti e pazienti che presentano al tempo stesso entrambi tali problemi (Figura 24)[317]. Qualsiasi deroga rispetto allo schema terapeutico prescritto deve essere inquadrata come espressione di

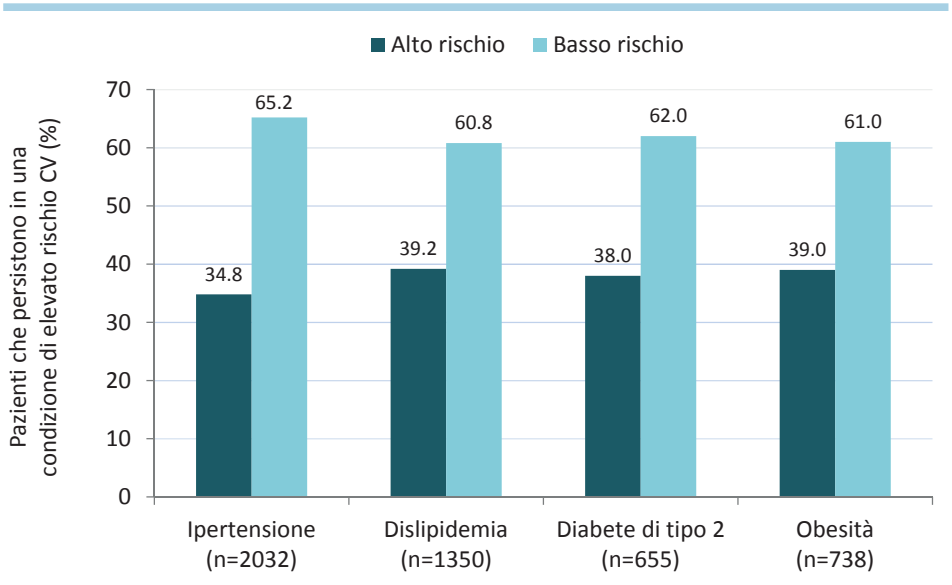


Figura 22. Percentuale di pazienti che raggiunge un controllo adeguato dei fattori di rischio nella popolazione europea dello studio EURIKA[315]. Rischio di mortalità cardiovascolare (CV) a 10 anni basato sulla stima del Progetto SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

Tabella 29. Definizione di compliance.

Capacità di assumere i farmaci prescritti secondo le modalità definite in termini di dosi, posologia e tempistica di assunzione.
Sulla base delle modalità di assunzione delle dosi di farmaco prescritte, la compliance si definisce:
• *Bassa*: <40% delle dosi assunte correttamente • *Insufficiente*: 40-80% delle dosi assunte correttamente • *Adeguata*: >80% delle dosi somministrate.

Tabella 30. Possibili cause di incompleto successo della terapia in prevenzione cardiovascolare.

• Scelta inadeguata dei farmaci rispetto alle evidenze.
• Impiego di dosi inappropriatamente ridotte dei farmaci.
• Inerzia terapeutica.
• Scarso ricorso alla terapia di combinazione.
• Modalità di accesso alla terapia rimborsabile.
• Scarsa aderenza/persistenza al trattamento.



Figura 23. Elementi che influenzano l'efficacia delle strategie preventive/terapeutiche nella pratica clinica. Ruolo dell'aderenza, persistenza e compliance.

ridotta compliance terapeutica ed implica, in maniera pressoché inevitabile, una riduzione del potenziale impatto preventivo e/o terapeutico dei farmaci prescritti. Una riduzione della compliance terapeutica rispetto al valore ideale (>80%) si riscontra nel 45-55% dei pazienti a rischio cardiovascolare ed in particolare nei soggetti ipertesi ed ipercolesterolemici[318] (Tabella 31) e condiziona una riduzione del successo atteso dalla terapia prescritta. Per contro, livelli più elevati di aderenza si associano ad una minore incidenza di eventi cardiovascolari che si rende evidente qualunque sia il tipo farmaco somministrato (es. antipertensivi, statine, aspirina, ecc.) e qualunque sia il tipo di molecola nell'ambito della tipologia generale di farmaci considerati (es. diverse classi di antipertensivi) (Figura 25)[319]. Nonostante queste evidenze strettamente numeriche, la propensione ad assumere i farmaci in modo corretto è una variabile dinamica e modificabile nel tempo. Il medesimo paziente potrà rivelarsi compliante in un certo periodo della vita o nei confronti di un certo farmaco e viceversa non compliante quando le condizioni soggettive o di posologia terapeutica dovessero cambiare. Ciò implica che il concetto dell'importanza di un'adeguata aderenza e persistenza al trattamento deve essere periodicamente rafforzato attraverso un colloquio con il paziente nonché un'attenta scelta delle prescrizioni in modo da rendere stabile la condizione di equilibrio tra prescrizione e assunzione della terapia eventualmente raggiunta.

Tabella 31. Percentuale di soggetti non aderenti tra quelli affetti da condizioni che richiedono un trattamento farmacologico di lunga durata.

Condizione	% di non compliance
Epilessia	30-50%
Artrite	55-70%
Ipertensione	45-55%
Dislipidemie	45-50%
Diabete	40-50%
Asma	20%
Malattia tromboembolica	30%

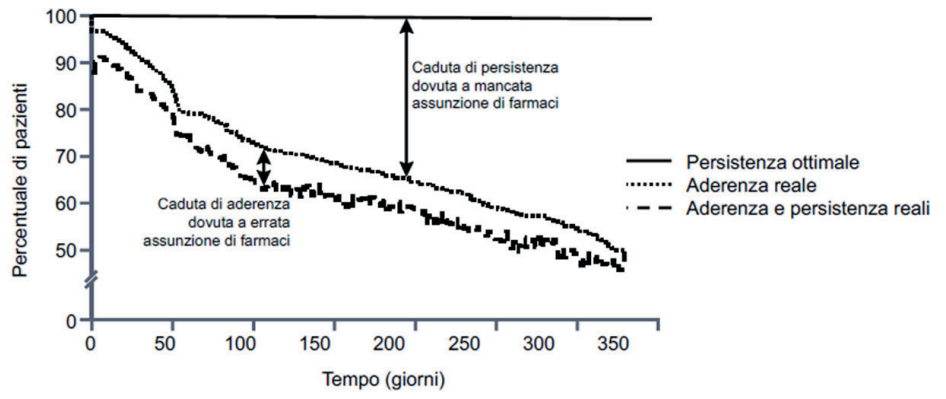


Figura 24. Modificazioni temporali di aderenza e persistenza alla terapia antipertensiva rispetto alla situazione ideale.
Adattata da Vrijens et al.[317].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

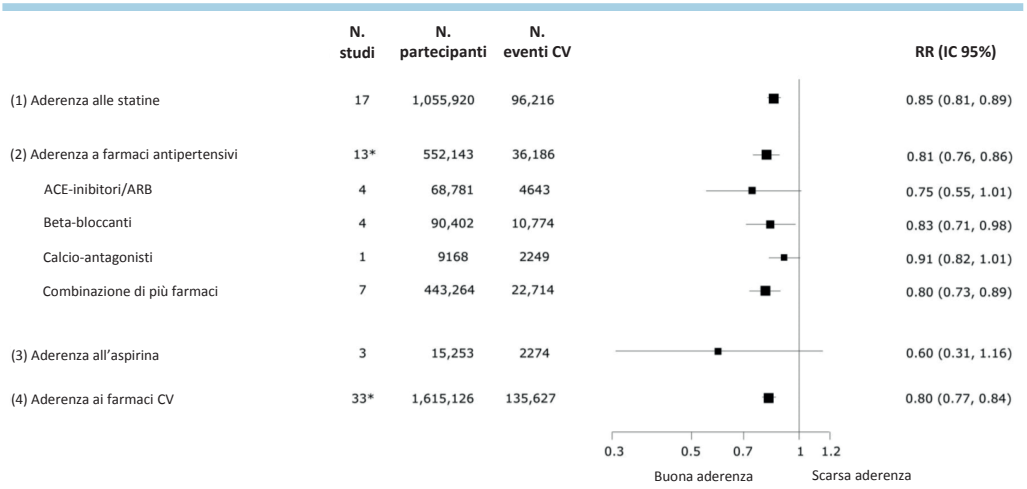


Figura 25. Rischio di complicanze cardiovascolari nei soggetti con adeguata vs bassa compliance alla terapia. Effetto di diverse classi di farmaci e di diverse molecole nell'ambito della stessa classe terapeutica.
ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II; CV, cardiovascolare; IC, intervallo di confidenza; RR, rischio relativo.
*Per gli studi che riportano dati su più di una classe di farmaci CV, i risultati per le differenti categorie sono stati inizialmente meta-analizzati con il modello ad effetti fissi.
Adattata da Chowdhury et al.[319].

COME GARANTIRE ELEVATA COMPLIANCE ED ADERENZA NELLA PRATICA CLINICA

Come intuibile, la probabilità di ottenere un livello elevato di compliance e con esso un controllo efficace dei fattori di rischio cardiovascolare dipende da una serie integrata di fattori che contribuiscono al successo della terapia preventiva e riconducibili a tre soggetti: il paziente, il medico e le caratteristiche dello schema posologico.

Sul versante del paziente esistono numerosi elementi in grado di influenzare in maniera significativa la compliance alla terapia (Tabella 32) e molti di essi coinvolgono aspetti demografici e soggettivi tali da permettere di formulare una sorta di "identikit" del paziente scarsamente compliante[320]. In generale l'aderenza e persistenza in trattamento sono ridotte nei pazienti più giovani, di sesso maschile, con una vita professionalmente attiva e pochi momenti da dedicare a se stessi. Per contro le donne ed i pazienti anziani sono più aderenti alla terapia con una interazione tra età e sesso per cui il livello più alto di aderenza (sempre insufficiente) si raggiunge nelle donne anziane. Tra le motivazioni soggettive di una scarsa aderenza va sicuramente annoverata la sottovalutazione del problema clinico ed una analisi sondaggistica del problema condotta nei pazienti ipertesi ha rivelato come oltre il 50% di essi sia scarsamente compliante a causa di una sistematica dimenticanza (Figura 26)[321]. Naturalmente altri fattori giocano un ruolo in ambito soggettivo, come la tollerabilità delle diverse classi di farmaci e la loro efficacia, la quale condiziona la fiducia che il paziente ripone nell'assunzione sistematica della terapia in ambito di prevenzione cardiovascolare. A supporto del ruolo fondamentale degli aspetti soggettivi, giova ricordare che i pazienti compliant lo sono spesso per natura e tale caratteristica si manifesta anche nei confronti del placebo in assenza di un evidente effetto misurabile in termini terapeutici.

Sul versante del medico, il problema di maggiore rilevanza è rappresentato dall'insufficiente capacità di motivazione nei confronti del paziente affinché assuma la terapia in modo regolare ed adeguato. Tale aspetto implica necessariamente quello più ampio ed articolato del rapporto medico-paziente che risulta più intenso in presenza patologie caratterizzate da un quadro clinico sintomatico e come tale più coinvolgenti sul piano professionale ed emotivo. Purtroppo lo sviluppo di una cultura della buona compliance nei pazienti che presentano fattori di rischio asintomatici è molto difficile e richiede la volontà e il tempo di giustificare l'importanza di tale strategia in modo da convincere il paziente circa la qualità di un investimento che, spesso, al momento della prescrizione appare ridondante viste le condizioni di benessere di fondo (es. ipertensione, dislipidemia, ecc.). In questo caso la scelta di una strategia di aggiustamento della terapia sulla base delle risultanze dei controlli, l'incoraggiamento del paziente ad una automisurazione quando possibile e agevole (es. misurazione domiciliare della pressione arteriosa) e soprattutto una costante remunerazione psicologica del paziente quando raggiunge risultati apprezzabili con il trattamento sono aspetti di tipo motivazionale che rafforzano il rapporto medico-paziente in generale e spingono il soggetto a seguire le prescrizioni.

Tabella 32. Fattori che influenzano l'aderenza alla terapia.

• Demografia (età e sesso).
• Relazione medico-paziente.
• "Gratificazione" per aderenza.
• Caratteristiche della malattia (sintomi).
• Efficacia della terapia.
• Numero di compresse da assumere.
• Tollerabilità dei farmaci.
• Attitudine personale.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

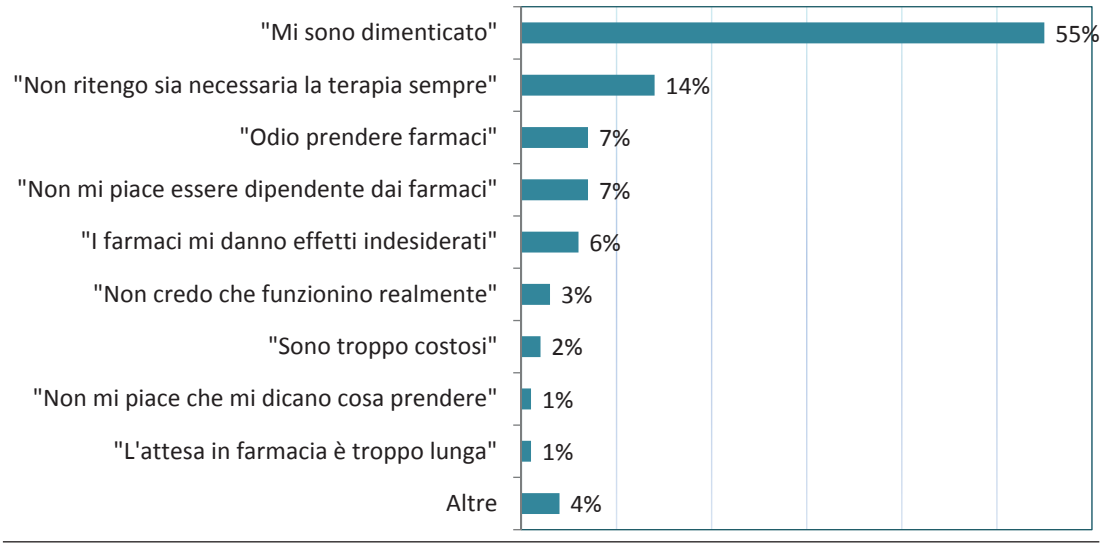


Figura 26. Motivazioni individuali per la scarsa aderenza alla terapia farmacologica.
Adattata da Cheng et al.[321].

Al medico spetta anche il ruolo di comprendere la tipologia del paziente che gli sta di fronte ed immaginare quale sia il livello di propensione "innata" alla compliance, valutando le abitudini di vita, la propensione a credere nella cura e il supporto umano/familiare che lo circonda, e sulla base di questi elementi cercare di prescrivere uno schema di terapia che sia efficace, ma non invasivo della vita privata e delle abitudini del paziente stesso.

Per quanto riguarda le caratteristiche dei farmaci, essi rappresentano certamente il fattore intorno al quale ruota in maniera più determinante la compliance al trattamento nell'ambito della prevenzione cardiovascolare. Ai farmaci sono ascrivibili due dei principali meccanismi che influenzano l'aderenza/persistenza, che sono l'efficacia e la tollerabilità. Inoltre i farmaci impongono una posologia ideale (spesso basata su un numero multiplo di compresse) e proprio questo aspetto ha un'ulteriore relazione con la compliance[322] (Figura 27). Il ruolo della posologia non è rilevante solo per le dosi di ogni singolo farmaco, ma coinvolge anche il grandissimo problema della polifarmacoterapia che è tipico delle strategie di prevenzione cardiovascolare e moltiplica il problema della compliance per tutti i trattamenti raccomandati per lo stesso paziente (es. terapia antipertensiva, ipolipemizzante, antidiabetica, antiaggregante e/o anticoagulante). In presenza di terapia multifarmaco la compliance appare più spesso ridotta, incompleta, incostante e con una ricaduta diseguale nei confronti dei diversi farmaci con un risultato complessivo che, rispetto all'efficacia terapeutica, può apparire buono per alcuni farmaci e assolutamente deficitario per altri.

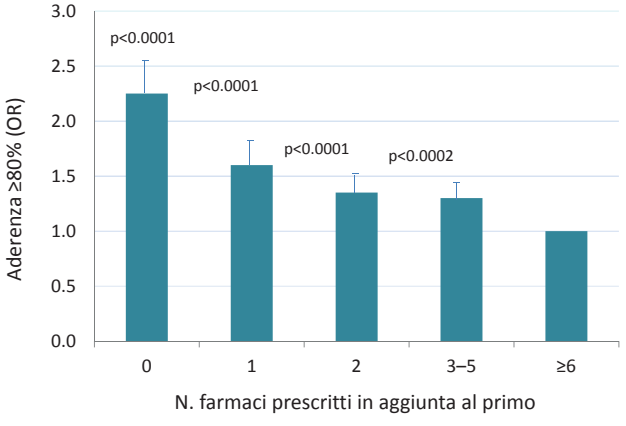


Figura 27. Numero di compresse somministrate e compliance al trattamento in ambito di terapia antipertensiva.
OR, odds ratio.
Adattata da Benner et al.[322].

CONSEGUENZE CLINICHE DELLA BASSA COMPLIANCE ED ADERENZA

Il problema della ridotta aderenza/persistenza associata alla polifarmacoterapia può essere significativamente limitato dall'impiego di associazioni fisse di più farmaci nella medesima compressa che potrebbero assicurare un miglior controllo dei fattori di rischio cardiovascolare e conseguentemente un migliore impatto preventivo della terapia. Tale aspetto è stato dimostrato da un'ampia meta-analisi che ha chiaramente dimostrato come la somministrazione di combinazioni fisse di farmaci si associ ad un miglioramento significativo della compliance rispetto alla somministrazione degli stessi farmaci in forma di combinazione estemporanea (Figura 28)[323-329]. Inoltre, lo studio UMPIRE (Use of a Multidrug Pill in Reducing Cardiovascular Events), cha ha valutato l'efficacia di una combinazione fissa di farmaci indirizzati alla prevenzione cardiovascolare (antipertensivi, statine e aspirina), ha dimostrato come tale strategia assicuri una riduzione parallela e significativa della pressione arteriosa e dei livelli di colesterolo LDL[330]. La stessa strategia di associazione precostituita comporta anche una riduzione dell'impegno economico associato alle strate-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

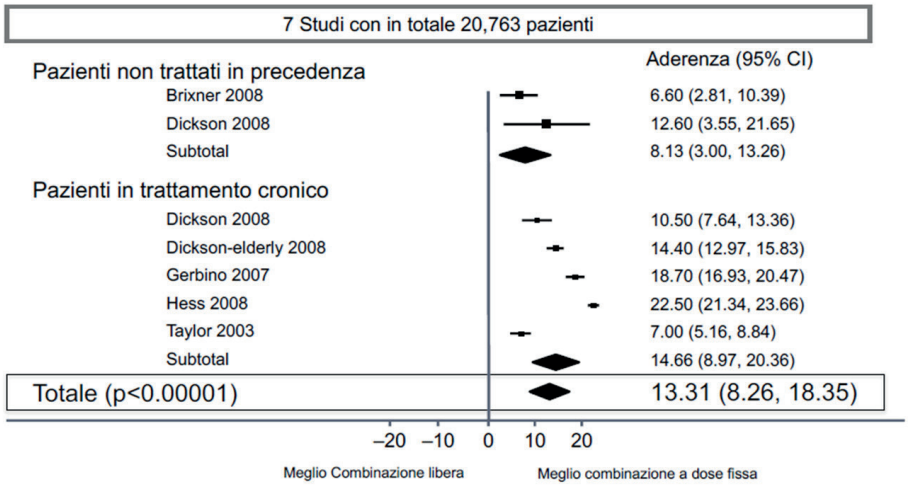


Figura 28. Modificazioni della compliance terapeutica con l'assunzione di combinazioni fisse di farmaci a confronto con associazioni estemporanee degli stessi farmaci.
CI, intervallo di confidenza.
Adattata da Bongalore et al.[323].

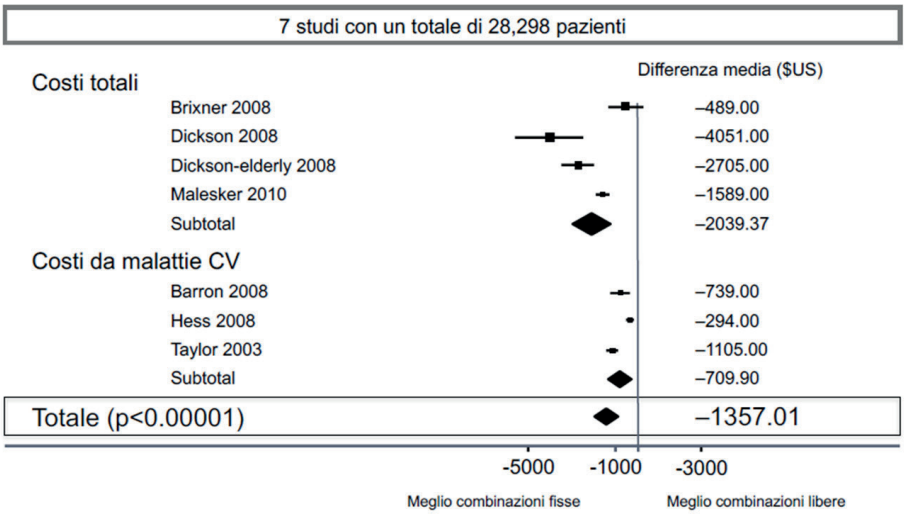


Figura 29. Confronto tra impiego di combinazioni fisse e combinazioni estemporanee degli stessi farmaci antipertensivi e costi della prevenzione cardiovascolare (CV).
Adattata da Sherrill et al.[331].

gie preventive che deriva in parte dalla minore dispersione degli effetti della terapia ed in parte dal maggiore impatto preventivo a parità di valore economico investito nella popolazione a rischio (Figura 29)[324-326,328,329,331-333].

Complessivamente l'insieme delle evidenze relative ai fattori che influenzano la compliance terapeutica permette di definire una sorta di "roadmap" utilizzabile nella pratica clinica per raggiungere livelli efficaci di aderenza e persistenza al trattamento[334] (Tabella 33). I suggerimenti pratici proposti a supporto della compliance si applicano in maniera indipendente dal tipo di farmaco somministrato, ma trovano un'applicazione precipua proprio nell'ambito della prevenzione cardiovascolare, il cui successo dipende in maniera prioritaria dall'assunzione corretta di farmaci, la cui efficacia non può essere disgiunta dalla continuità di trattamento.

Tabella 33. Strategie per migliorare l'aderenza alla terapia antipertensiva.

• Identificare correttamente i pazienti ipertesi.
• Promuovere l'informazione corretta nella popolazione circa:
– controllo pressorio – modifiche dello stile di vita – importanza dell'aderenza ai farmaci prescritti – uso corretto dei mass media e social network.
• Usare farmaci ben tollerati.
• Usare farmaci di lunga durata e persistente efficacia.
• Promuovere la semplificazione terapeutica.
• Incrementare l'interazione medico-paziente.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

CONCLUSIONI

La prevenzione delle malattie cardiovascolari rappresenta una priorità inderogabile di salute pubblica e si basa sull'adozione di strategie di intervento in grado di limitare l'impatto sfavorevole di molteplici fattori di rischio. il successo di tale strategia preventiva dipende dall'adozione di misure non farmacologiche, ma soprattutto dall'assunzione sistematica e corretta di farmaci la cui capacità di impatto è condizionata dal rispetto di regole di impiego, tra le quali appare prioritario il raggiungimento di un'adeguata compliance terapeutica. Il raggiungimento di tale risultato è dipendente dalla soluzione di un problema nel quale sono coinvolti fattori di natura soggettiva, clinica e farmacologica la cui integrazione appare oggi francamente realizzabile sulla base delle evidenze disponibili con una ricaduta preventiva ed economica che rappresenta la vera priorità del nostro secolo.

Take home messages

- Un adeguato controllo dei fattori di rischio viene raggiunto in una proporzione non soddisfacente di pazienti candidati ad un intervento terapeutico.
- Una compliance terapeutica ottimale implica la corretta assunzione di almeno l'80% delle dosi di farmaco prescritte.
- Il 45-55% dei pazienti a rischio cardiovascolare mostra una ridotta compliance terapeutica.
- Il raggiungimento di livelli elevati di compliance è influenzato da fattori riconducibili al paziente (aspetti demografici e soggettivi), al medico (insufficiente capacità a motivare il paziente) e allo schema posologico.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

20. La polifarmacoterapia in prevenzione cardiovascolare

Niccolò Lombardi, Raffaele Coppini, Alessandro Mugelli

G Ital Cardiol 2018;19(2 Suppl 1):67S-68S

INTRODUZIONE

Le strategie di prevenzione primaria si sono fortemente sviluppate negli ultimi tre decenni soprattutto in relazione alle molteplici e convincenti dimostrazioni che, accanto alle tradizionali modifiche dello stile di vita, di fatto ancora interpretate come equivalenti di prevenzione primaria, hanno permesso di identificare l'efficacia dell'approccio farmacologico in questo contesto clinico. Queste evidenze sono soprattutto riferite ad interventi con farmaci antipertensivi, ipocolesterolemizzanti, antidiabetici ed antiaggreganti. Questo tumultuoso sviluppo che oramai caratterizza la pratica clinica si basa spesso sull'uso simultaneo di più farmaci (polifarmacoterapia) anche in prevenzione primaria. Questo problema necessita, a nostro avviso, uno specifico approfondimento in questo documento.

Il termine polifarmacoterapia viene in genere utilizzato per descrivere l'impiego di 5 o più farmaci; la polifarmacoterapia è estremamente frequente nell'ambito della prevenzione cardiovascolare. La polifarmacoterapia si può paradossalmente associare ad insuccessi terapeutici che dipendono da numerosi fattori (es. interazioni farmaco-farmaco, interazioni farmaco-alimentazione, aumento degli effetti collaterali il cui rischio è direttamente proporzionale al numero di farmaci assunti, inadeguata comunicazione medico-paziente, inadeguata consapevolezza del paziente, ecc.). Per quanto riguarda il rischio di interazioni farmaco-farmaco, che è estremamente elevato quando si assumono numerosi farmaci, sono ormai disponibili applicazioni che guidano il medico nella prescrizione e che allertano sulla loro rilevanza clinica[335].

CONSEGUENZE DELLA POLIFARMACOTERAPIA NELLA PRATICA CLINICA

È noto che l'efficacia clinica e la sicurezza della maggior parte dei farmaci a disposizione non dipende solo da un'appropriata prescrizione, ma anche dalla capacità e volontà del paziente nell'aderire, in maniera corretta, al regime terapeutico prescritto.

Il concetto di aderenza va declinato in due componenti: compliance e persistenza, ossia qualità e durata dell'assunzione del farmaco. Il concetto di *compliance* fa riferimento alle modalità di assunzione di un farmaco in un numero sufficiente di dosi, in accordo con la prescrizione del medico. La *persistenza* riguarda invece il periodo di tempo in cui il paziente assume il farmaco prescritto in modo continuativo.

Per ottenere una copertura terapeutica ottimale, sia in termini di compliance che di persistenza, bisognerebbe avere un livello di adesione alla terapia pari ad almeno l'80% dell'intero periodo di trattamento. Chiaramente questo valore limite dipende strettamente dalla malattia che si vuole trattare.

La scarsa aderenza alle prescrizioni del medico è la principale causa di non efficacia delle terapie farmacologiche ed è associata ad un aumento degli interventi di assistenza sanitaria e della morbi-mortalità, rappresentando un danno in termini di salute dei pazienti e uno spreco di risorse con importante impatto sulla sostenibilità economica dei sistemi sanitari, acuito in un contesto di limitatezza delle risorse[336]. Un basso grado di aderenza si correla infatti ad un aumentato rischio di ospedalizzazione, di complicanze associate alla malattia, di minore sicurezza ed efficacia dei trattamenti. Secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità si stima che, in Europa, il costo della non aderenza alle terapie farmacologiche sia pari a 125 miliardi di euro l'anno[337].

Favorire e mantenere alto il grado di aderenza alle terapie farmacologiche risulta, pertanto, particolarmente importante in tutti soggetti, soprattutto nei pazienti anziani affetti da malattie cardiovascolari.

Prima di discutere le iniziative rivolte alla promozione e al miglioramento dell'aderenza, è fondamentale insistere sul tema dell'appropriatezza d'uso, diffondendo tra gli operatori sanitari e la popolazione generale un'informazione rigorosa, comprensibile e scientificamente validata sul corretto utilizzo dei farmaci, da vedersi come strumenti importanti, ma non esclusivi, nelle strategie di prevenzione cardiovascolare.

POLIFARMACOTERAPIA E SEMPLIFICAZIONE TERAPEUTICA

Allo scopo di ridurre la complessità del regime farmacologico, soprattutto nella prevenzione delle malattie cardiovascolari, una valida strategia è costituita dal ricorso alle combinazioni di farmaci in pillola singola (o polipillola). L'impatto di questa strategia sull'aderenza al trattamento è stata valutata negli studi UMPIRE ((Use of a Multidrug Pill in Reducing Cardiovascular Events), IMPACT (Improving Adherence Using Combination Therapy), Kanyini GAP (Guidelines Adherence with the Polypill) e FOCUS (Fixed Dose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention), che hanno dimostrato come la polipillola aumenti significativamente l'aderenza al trattamento rispetto alla somministrazione dei singoli farmaci separatamente o rispetto alla terapia standard[338]. Nella Tabella 34 sono riportati i principali studi clinici basati sull'impiego della polipillola pubblicati in letteratura[330,339-349]. È ragionevole pensare che la polipillola possa rappresentare una risorsa efficace nella prevenzione cardiovascolare non solo nei paesi a basso reddito o con sistemi sanitari poco sviluppati, ma anche nei paesi industrializzati in cui la prevenzione cardiovascolare ha un alto impatto economico. Devono ovviamente essere superate alcune problematiche farmacologico-regolatorie, ad esempio avere la disponibilità di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

Tabella 34. Principali trial condotti sulla polipillola.

Autore	Trial	Disegno	Partecipanti	Trattamenti	Durata	Outcome
Yusuf et al.[340], 2009	TIPS 1	Randomizzato, doppio cieco	2053 soggetti senza MCV e con almeno un fattore di rischio CV	Polipillola vs terapie tradizionali	16 settimane	Colesterolo LDL, PAS, frequenza cardiaca, "discontinuation rate"
Malekzadeh et al.[341], 2010	–	Randomizzato, doppio cieco	475 soggetti senza MCV	Polipillola vs placebo	12 mesi	Effetti su colesterolo LDL, PAS e PAD
Rodgers et al.[342], 2011	PILL	Randomizzato, doppio cieco	378 soggetti con fattori di rischio CV da almeno 5 anni	Polipillola vs placebo	12 settimane	Tollerabilità del trattamento, colesterolo LDL, PAS
Wald et al.[343], 2012	–	Randomizzato, doppio cieco, crossover	86 soggetti di età ≥50 anni senza MCV	Polipillola vs placebo	12 settimane	Riduzione del colesterolo LDL e della PAS a 12 settimane
Yusuf et al.[344], 2012	TIPS-2	Randomizzato, doppio cieco	518 soggetti con MCV o diabete	Polipillola a dose singola o polipillola a dose doppia + K^+	8 settimane	Effetti su PAS, frequenza cardiaca, profilo lipidico ematico, K^+ ematico ed urinario, tollerabilità del trattamento
Thom et al.[330], 2013	UMPIRE	Randomizzato, in aperto	2004 soggetti con MCV o ad alto rischio CV	Polipillola vs terapia tradizionale	24 mesi	% di pazienti aderenti, colesterolo LDL e PAS
Castellano et al.[345], 2014	FOCUS Fase II	Randomizzato, in aperto	695 soggetti post-IMA	Polipillola vs terapia tradizionale	9 mesi	% di pazienti aderenti
Selak et al.[346], 2014	IMPACT	Randomizzato, in aperto	513 soggetti ad alto rischio CV	Polipillola vs terapia tradizionale	Almeno 12 mesi	% di pazienti aderenti, colesterolo LDL e pressione sistolica
Lafeber et al.[347], 2015	TEMPUS	Randomizzato, in aperto, crossover	78 soggetti con MCV	Polipillola al mattino vs polipillola alla sera vs terapia tradizionale	3-6 settimane per trattamento	% di pazienti aderenti, colesterolo LDL e PAS
Patel et al.[348], 2015	Kanyini GAP	Randomizzato, in aperto	623 soggetti con MCV o ad alto rischio CV	Polipillola vs terapia tradizionale	34 mesi	% di pazienti aderenti, colesterolo totale e PAS
Chow et al.[349], 2017	–	Randomizzato, doppio cieco, crossover	21 soggetti con ipertensione non trattata	Polipillola (quadpill) vs placebo	4 settimane	Effetti sulla PAS nelle 24 ore

CV, cardiovascolare; IMA, infarto miocardico acuto; MCV, malattia cardiovascolare; PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica. Modificata da Cimmaruta et al.[339].

formulazioni con dosaggi diversi dei vari componenti in modo da renderla adattabile su base individuale e in grado quindi di sostituire i farmaci somministrati contemporaneamente a dosaggi adeguati al singolo paziente.

Come si combinano le modifiche dello stile di vita con l'utilizzo di polipillole in prevenzione cardiovascolare? Un rischio reale è che le modifiche dello stile di vita siano percepite come meno rilevanti quando al paziente sono prescritti farmaci, che il paziente ritiene siano in grado di avere un'attività di prevenzione sostitutiva invece che sinergica. Una meta-analisi su studi in cui si sperimentavano regimi di polipillole in pazienti ad alto rischio cardiovascolare, ha mostrato che l'inclusione nello studio non diminuiva l'aderenza ai programmi di allenamento aerobico e ai regimi dietetici consigliati[350]. Ovviamente, trattandosi di studi clinici, i pazienti sono seguiti regolarmente dal personale sanitario. A livello di pratica clinica è necessario che i curanti offrano periodiche consulenze sullo stile di vita, in particolar modo nei pazienti a più alto rischio e in polifarmacoterapia, per evitare un calo di aderenza ai regimi dietetici e di attività fisica. Inoltre, curanti e specialisti dovrebbero essere disposti a rivedere la terapia nel caso in cui determinati farmaci (es. beta-bloccanti a dosi medio-alte) impediscano al paziente lo svolgimento di regolare attività fisica.

CONCLUSIONI

Per una corretta prevenzione cardiovascolare, il trattamento farmacologico deve essere accompagnato da periodiche revisioni dei trattamenti prescritti al fine di ottimizzare l'aderenza a quelli necessari e ridurre il rischio di interazioni farmacologiche (con i conseguenti eventi indesiderati che ovviamente impattano sull'adesione alle terapie) e dalla continua prescrizione di adeguati stili di vita.

Take home messages

- L'efficacia e la sicurezza della polifarmacoterapia, intesa come l'assunzione di 5 o più farmaci, dipende da un'appropriata prescrizione e dal livello di aderenza del paziente al regime terapeutico prescritto.
- Una scarsa aderenza alla terapia si traduce in un aumentato rischio di complicanze e ospedalizzazione, con ripercussioni anche sulla sostenibilità economica dei sistemi sanitari.
- L'uso della polipillola è una valida strategia per ridurre la complessità del regime farmacologico.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

21. Vaccinazioni

Giancarlo Icardi, Andrea Orsi, Federico Tassinari

G Ital Cardiol 2018;19(2 Suppl 1):69S-73S

INTRODUZIONE

Spesso quando si parla di vaccinazioni si pensa alla prevenzione primaria delle malattie infettive nella popolazione. Questa semplificazione sottostima gli ampi benefici dei programmi vaccinali in un contesto che sempre più tende al concetto di medicina integrata. Nell'ambito delle patologie croniche, e nel caso delle patologie cardiovascolari, le vaccinazioni e la medicina preventiva in generale hanno molto da offrire in termini di prevenzione secondaria, ovvero tutti quegli interventi che mirano ad ottenere la guarigione o comunque limitare la progressione di una malattia già esistente nel paziente.

Inoltre, uno dei punti chiave del nuovo Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019 è quello di aumentare l'adesione consapevole alle vaccinazioni nella popolazione generale, anche attraverso la conduzione di campagne di immunizzazione attiva per il consolidamento della copertura vaccinale, e in particolar modo garantire l'offerta attiva e gratuita delle vaccinazioni nelle fasce di età e popolazioni a rischio.

Nel presente capitolo saranno brevemente descritte le vaccinazioni previste dal PNPV 2017-2019 per le fasce adulte e anziane della popolazione e perché queste sono soprattutto raccomandate nella popolazione a rischio, in particolare nei soggetti con patologie cardiovascolari croniche.

Vaccinazione antinfluenzale

L'influenza è caratterizzata da un rilevante impatto in Sanità Pubblica, essendo responsabile ogni anno di circa 8000 decessi e oltre 40 000 ospedalizzazioni nel nostro Paese, per lo più concentrati durante la stagione invernale[351]. I soggetti di età >65 anni e bambini e adulti affetti da condizioni morbose croniche, fra cui quelle dell'apparato cardiovascolare, sono particolarmente suscettibili alle complicanze della malattia da virus influenzale[352-354]. Il 90% dei decessi e la maggior parte dei ricoveri dovuti a complicanze legate all'infezione si verificano in soggetti ultra 65enni, specialmente tra quelli con comorbilità[355].

Tuttavia complicanze e decessi correlati all'influenza sono decisamente più frequenti nei pazienti affetti da patologie croniche dell'apparato cardiovascolare[356], rispetto ai pazienti affetti da altre condizioni morbose croniche, poiché l'influenza, oltre che determinare complicanze proprie dell'infezione quali polmonite virale, polmonite batterica secondaria o co-infezioni con altri virus o batteri, è anche in grado di determinare un'esacerbazione della patologia cardiovascolare pre-esistente. L'eccesso di mortalità secondario all'influenza è stato stimato in diversi studi ecologici ed in diversi paesi confrontando il numero di morti nei periodi di circolazione e di assenza del virus: la percentuale di questo eccesso attribuibile alle cause cardiovascolari varia dal 18% negli Stati Uniti al 66% in Olanda[357-359].

Come è noto, il virus dell'influenza ha uno spiccato tropismo vascolare e le evidenze suggeriscono un ruolo significativo dell'influenza anche nel processo di aterosclerosi: nonostante non siano del tutto chiariti i meccanismi patogenetici, numerose ricerche hanno dimostrato che le infezioni respiratorie acute, fra cui l'influenza, possono alimentare i fenomeni infiammatori alla base dell'evoluzione acuta del processo ateromasico e quindi determinare eventi ischemici acuti, talvolta letali[360-363]. Fra i diversi meccanismi che sembrano determinare questi episodi acuti, quelli più studiati riguardano: 1) la risposta infiammatoria sistemica che si sviluppa in seguito all'infezione virale con conseguente sviluppo e progressione della lesione vascolare aterosclerotica, e 2) la diretta colonizzazione da parte del virus della parete del vaso[361].

Inoltre, numerosi studi hanno confermato l'associazione temporale tra le sindromi coronariche acute e le infezioni respiratorie: entrambe mostrano picchi di incidenza invernali, con simile variabilità stagionale[364,365]; circa un terzo delle sindromi coronariche acute sono precedute da sintomi respiratori[357,365-367]; il rischio di eventi coronarici acuti aumenta fino a 2-3 volte entro 1-2 settimane da un'infezione respiratoria, è maggiore durante i giorni immediatamente successivi all'infezione e resta significativo fino a 3 mesi da essa[368-370].

La vaccinazione rappresenta il principale strumento di prevenzione primaria dell'influenza. Ogni anno, il Ministero della Salute raccomanda la somministrazione del vaccino antinfluenzale a tutte le persone con età ≥65 anni e alle persone di tutte le età che presentano patologie di base che aumentano il rischio di complicanze da influenza o quelle più esposte al contagio per ragioni professionali.

Il PNPV 2017-2019 stabilisce gli obiettivi di copertura per la vaccinazione antinfluenzale nei soggetti target: 75% come obiettivo minimo perseguibile e 95% come obiettivo ottimale[355]. Fra le condizioni morbose croniche predisponenti, le malattie dell'apparato cardio-circolatorio, comprese le cardiopatie congenite e acquisite, rappresentano una delle principali indicazioni alla vaccinazione stagionale.

L'immunizzazione annuale può essere considerata anche un importante strumento di prevenzione secondaria nei soggetti affetti da coronaropatie e altre malattie vascolari aterosclerotiche. Una recentissima metanalisi del 2017 mostra come, in 5 studi clinici randomizzati, la vaccinazione antinfluenzale di soggetti con malattia cardiovascolare (MCV) cronica abbia ridotto di quasi il 50% la mortalità e gli eventi cardiovascolari maggiori rispetto ai controlli[371].

In Europa, le linee guida della Società Europea di Cardiologia sulla prevenzione delle MCV nella pratica clinica riportano che la vaccinazione antinfluenzale è da considerarsi un intervento altamente costo-efficace nella riduzione degli eventi cardiovascolari acuti[16].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

Nonostante la crescente mole di evidenze scientifiche e le numerose indicazioni nazionali e internazionali, la copertura vaccinale antinfluenzale è ancora largamente insufficiente, in particolare nei soggetti con condizioni mediche ad alto rischio. I recenti dati del Ministero della Salute mostrano come le coperture vaccinali in Italia siano progressivamente diminuite negli ultimi anni, a livello di popolazione generale e, soprattutto, nelle categorie a rischio[372] (Figure 30 e 31). Nella Figura 31 si possono vedere le coperture antinfluenzali nella popolazione generale che sono assimilabili alle coperture della popolazione a rischio.

È pertanto imperativo adottare misure finalizzate al raggiungimento degli obiettivi di copertura vaccinale nei gruppi di popolazione ad alto rischio di tutte le età, in modo da ridurre in maniera significativa la morbosità per influenza e le sue complicanze.

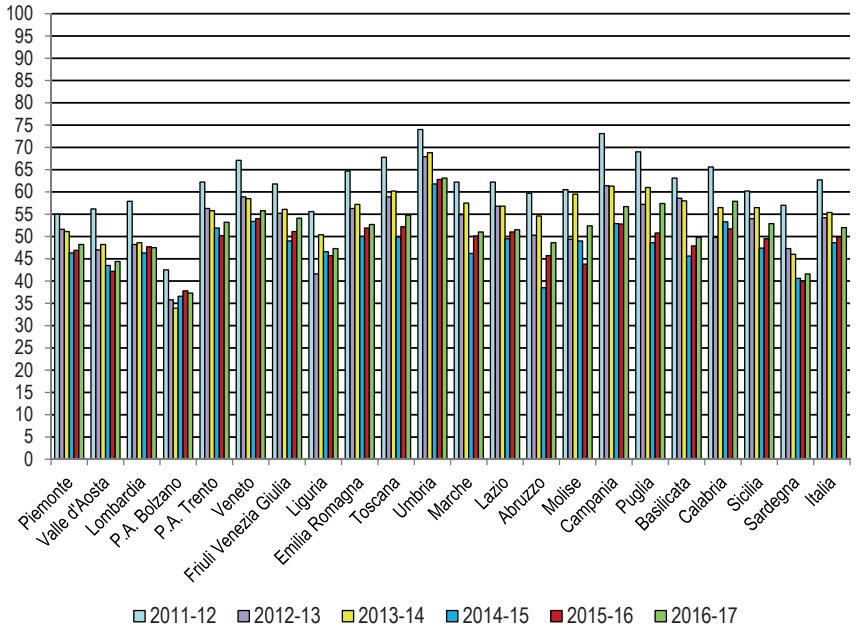


Figura 30. Copertura vaccinale antinfluenzale negli ultra 65enni per stagione invernale nelle Regioni italiane (%).

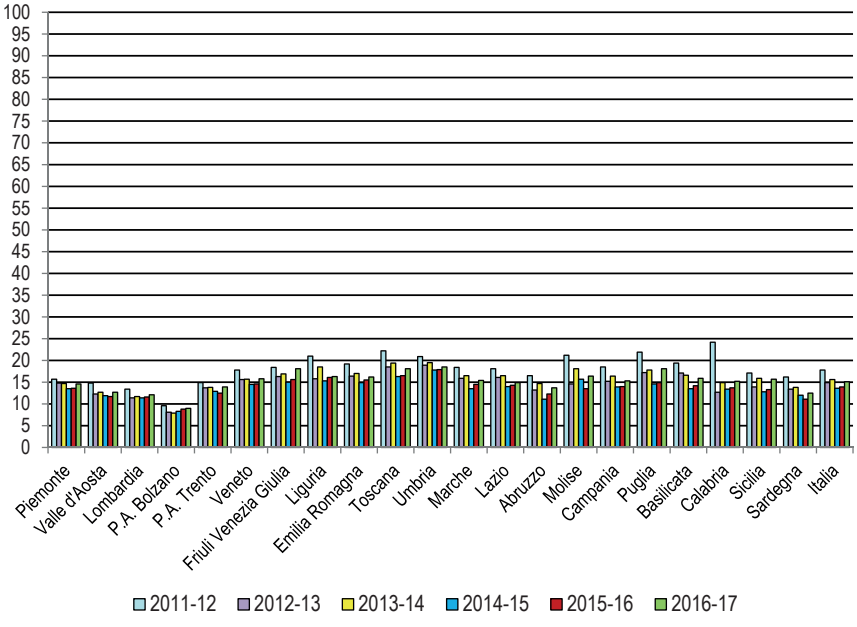


Figura 31. Copertura vaccinale antinfluenzale nella popolazione generale per stagione invernale nelle Regioni italiane (%).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

In conclusione, si può affermare che 1) esiste una correlazione tra influenza e MCV e tra prevenzione dell'influenza e prevenzione delle MCV, in particolare le sindromi ischemiche, 2) la vaccinazione antinfluenzale effettuata ogni anno rappresenta un efficiente mezzo per ridurre le complicanze in corso di epidemia influenzale e migliorare lo stato di salute della popolazione, e 3) le coperture vaccinali nei gruppi a rischio sono largamente insufficienti e necessitano di interventi immediati e inderogabili rivolti al loro incremento, in particolare nei soggetti affetti da malattie dell'apparato cardio-circolatorio.

VACCINAZIONE ANTIPNEUMOCOCCICA

Malattie cardiache e polmoniti acquisite in comunità (CAP) sono tra le più diffuse patologie e cause di morte nella popolazione adulta, con una forte tendenza all'incremento con l'avanzare dell'età. La relazione tra MCV e polmoniti, specie ad eziologia pneumococcica, è biunivoca, nel senso che vi sono dati consolidati in letteratura che dimostrano una più elevata incidenza di malattie pneumococciche in chi sia affetto da patologie croniche, incluse quelle del cuore, mentre, di converso, è evidente come chi sia affetto da CAP abbia un aumento del rischio di complicanze cardiache[373].

Ad oggi, due vaccini sono disponibili per la prevenzione delle patologie causate da *Streptococcus pneumoniae* negli anziani e nei soggetti a rischio: un vaccino polisaccaridico contenente antigeni rivolti verso 23 sierotipi del batterio (PPV23) e un vaccino polisaccaridico coniugato contenente antigeni rivolti verso 13 sierotipi del batterio (PCV13).

Ad oggi non esistono studi clinici randomizzati atti a valutare gli effetti protettivi che il PPV23 può avere nei confronti delle MCV; sebbene molti articoli supportino la teoria che vede un effetto protettivo nel PPV23 nei confronti della malattia aterosclerotica, nei pazienti di età ≥65 anni[374].

Numerose ricerche hanno delineato la probabilità di avere complicanze a carico dell'apparato cardiovascolare quale conseguenza dell'avere contratto una CAP. La revisione sistematica di letteratura e meta-analisi eseguita nel 2011 da Corrales-Medina et al. in alcune migliaia pazienti affetti da CAP riporta una percentuale complessiva di complicanze cardiache del 17.7%, di insufficienze cardiache del 14.1%, di sindromi coronariche acute del 5.3% e di aritmie cardiache del 4.7%[375].

Si comprende quindi come vi sia necessità di prevenire sia le patologie pneumococciche nei soggetti con pre-esistenti MCV, sia di impedire nei soggetti sani di età avanzata, o di qualsiasi età con patologie croniche, la possibile evoluzione verso complicanze a carico del cuore. In tale ambito la vaccinazione antipneumococcica può giocare un ruolo cruciale insieme alla vaccinazione antinfluenzale stagionale. In uno studio effettuato in Catalogna (studio CAPAMIS), un grande campione di soggetti precedentemente vaccinati (entro 5 anni prima) con PPV23 è stato paragonato con non vaccinati per quanto riguarda ospedalizzazione per infarto miocardico acuto e ictus ischemico. Il dato complessivo non ha confermato l'efficacia del vaccino polisaccaridico nel prevenire gli eventi miocardici acuti, tuttavia, ha evidenziato un'azione protettiva del PPV23 nei confronti degli eventi tromboembolici, seppur minima. Ulteriori studi saranno necessari per chiarire in modo più approfondito gli effetti protettivi del PPV23 verso eventi cardiovascolari[376] (Tabella 35).

Tabella 35. Incidenza e rischio di ospedalizzazione per polmonite acquisita in comunità, infarto miocardico acuto, ictus ischemico e morte per ogni causa tra i pazienti di età ≥60 anni in relazione alla vaccinazione con PPV23[a].

	CAP	IMA	Ictus ischemico	Morte per ogni causa
N. eventi				
Vaccinati	63	41	30	231
Non vaccinati	144	89	91	609
Tassi di incidenza per 1000 anni persona (non corretti)				
Vaccinati	7.1 (5.6-9.1)	4.6 (3.4-6.3)	3.4 (2.4-4.9)	26.1 (23.0-29.7)
Non vaccinati	8.2 (7.0-9.7)	5.1 (4.1-6.2)	5.2 (4.2-6.4)	34.6 (32.0-37.5)
HR (IC 95%) per tutti i soggetti (non corretti)	0.87 (0.65-1.17) p=0.368	0.91 (0.63-1.32) p=0.637	0.66 (0.43-0.99) p=0.046	0.75 (0.65-0.88) p<0.001
HR corretti (IC 95%) per sesso ed età	0.87 (0.65-1.17) p=0.354	0.90 (0.62-1.30) p=0.582	0.66 (0.44-1.00) p=0.049	0.79 (0.68-0.91) p=0.002
Analisi multivariata sull'HR (IC 95%)	0.85 (0.62-1.15)[b] p=0.287	0.83 (0.56-1.22)[c] p=0.347	0.65 (0.42-0.99)[d] p=0.048	0.88 (0.75-1.03)[e] p=0.118

CAP, polmonite acquisita in comunità; HR, hazard ratio; IC, intervallo di confidenza; IMA, infarto miocardico acuto; PPV23, vaccino polisaccaridico contenente antigeni rivolti verso 23 sierotipi del batterio.
[a]Sono stati confrontati gli HR dei soggetti vaccinati con quelli dei non vaccinati.
[b]Corretto per età, sesso, numero di visite comunitarie nell'anno precedente, vaccinazione antinfluenzale nell'anno precedente, malattia polmonare cronica, malattia cardiaca cronica, fumo e residenza in una struttura sanitaria assistenziale.
[c]Corretto per età, sesso, numero di visite comunitarie nell'anno precedente, vaccinazione antinfluenzale nell'anno precedente, storia clinica di malattia coronarica, malattia cardiaca cronica, diabete mellito, ipercolesterolemia, fumo e residenza in una struttura sanitaria assistenziale.
[d]Corretto per età, sesso, numero di visite comunitarie nell'anno precedente, vaccinazione antinfluenzale nell'anno precedente, storia clinica di malattia coronarica, storia clinica di ictus, fumo e residenza in una struttura sanitaria assistenziale.
[e]Corretto per età, sesso, numero di visite comunitarie nell'anno precedente, vaccinazione antinfluenzale nell'anno precedente, malattia polmonare cronica, malattia cardiaca cronica, diabete mellito, neoplasia, nefropatia cronica, demenza, ipertensione, ipercolesterolemia, obesità, fumo e residenza in una struttura sanitaria assistenziale.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

Si può affermare che, pur essendo complesso valutare il reale impatto della vaccinazione pneumococcica con PPV23 per la difficoltà di controllare i diversi fattori di confondimento, un effetto protettivo nei confronti delle patologie cardiovascolari è estremamente probabile, sia pure se a livelli inferiori rispetto a quanto indicato da alcuni studi[377-379].

L'introduzione dei vaccini coniugati contro lo pneumococco nell'utilizzo routinario prima nei bambini e, più recentemente, negli adulti ed anziani, ha costituito un notevole avanzamento delle potenzialità preventive delle malattie pneumococciche e delle loro complicanze. Tali vaccini sono infatti in grado di stimolare una risposta T-dipendente, con instaurazione della memoria immunologica e possibilità di sieroconversione anche nel bambino sotto i 2 anni di età, incapace invece di rispondere alla somministrazione di PPV23.

A marzo 2014 sono stati presentati i primi dati di efficacia sul campo del vaccino PCV13 in soggetti anziani derivanti dallo studio CAPiTA (Community Acquired Pneumonia Immunisation Trial in Adults) effettuato in Olanda. Lo studio clinico ha fornito risultati capaci di dimostrare un'efficacia protettiva nella popolazione "per protocollo" pari a 45.5% (intervallo di confidenza [IC] 95% 21.8-62.5%) nei confronti del primo episodio di CAP pneumococcica confermata, dovuta ai sierotipi vaccinali. Lo studio ha inoltre evidenziato un'efficacia protettiva del 45.0% (IC 95% 14.2-65.3%) contro il primo episodio confermato di CAP pneumococcica non batteriemica dovuta ai sierotipi vaccinali, e del 75.0% (IC 95% 41.4-90.8%) nei confronti del primo episodio di malattia invasiva pneumococcica dovuta ai sierotipi vaccinali[380].

I dati sopraripportati aprono nuove prospettive, con elevate probabilità di un ben più sostanziale impatto anche per la prevenzione delle MCV nei soggetti affetti da CAP pneumococcica rispetto alla vaccinazione con il solo vaccino PPV23. Attualmente la vaccinazione è offerta alla coorte di 65enni con possibilità di schedula sequenziale PCV13–PPV23 (da somministrare a distanza minima di 8 settimane da PCV13, preferibilmente a distanza di 1 anno; occorre, peraltro, ricordare che il vaccino PCV13 deve sempre essere somministrato per primo in una schedula vaccinale sequenziale). Esperienze di vaccinazione sia nei gruppi a rischio per patologie croniche, sia nella popolazione generale potranno evidenziare nel prossimo futuro la rilevanza dei nuovi strumenti vaccinali contro lo pneumococco nei confronti delle patologie dell'apparato cardiovascolare.

VACCINAZIONE ANTI-HERPES ZOSTER

L'herpes zoster (HZ) è una malattia virale acuta causata dalla riattivazione del virus varicella-zoster (VZV), un herpes virus ubiquitario che, dopo l'infezione primaria (varicella), persiste in modo asintomatico nei gangli sensoriali[381]. Durante la risoluzione della varicella, VZV si latentizza a livello dei gangli sensoriali ove, nella maggioranza dei casi, permane per tutta la vita dell'ospite. In circa un quarto degli individui infetti, di solito durante l'età adulta, la riattivazione del virus determina un quadro clinico denominato "herpes zoster".

Il rischio di sviluppare HZ nelle persone esposte a VZV varia dal 10% al 30%, con una maggiore incidenza per gli individui più anziani e in soggetti immunocompromessi[382]. Sulla base dei dati disponibili, anche alcune condizioni mediche sottostanti tra cui il diabete e la broncopneumopatia cronica ostruttiva si associano ad un aumentato rischio di HZ, che in ogni caso si incrementa con il progredire dell'età[383].

Il virus si moltiplica e si diffonde all'interno del ganglio, causando necrosi neuronale e intensa infiammazione, processo che spesso correla con gravi nevralgie. Il virus viene poi rilasciato dalle terminazioni nervose sensoriali alla cute dove si diffonde per produrre il caratteristico rash cutaneo vescicolare a grappolo, tipicamente unilaterale che, nel paziente immunocompetente, può perdurare per circa 2-3 settimane, complicato spesso da dolore moderato o severo. In una percentuale di pazienti il dolore può persistere anche dopo la guarigione del rash cutaneo, con una durata di alcune settimane e talvolta per mesi o anni.

Questa sintomatologia, conosciuta come nevralgia post-erpetica, è definita da dolore persistente oltre i 90 giorni dopo la scomparsa dell'eruzione cutanea e rappresenta una importante causa di stress e disabilità con decadimento della qualità di vita del paziente[384,385].

L'HZ può correlare con altre complicanze, in particolare negli individui immunodepressi, che includono zoster disseminato, zoster oftalmico (con emiparesi, mielite e infezione batterica secondaria), encefalite e infiammazione del midollo spinale, paralisi dei nervi cranici e periferici, inclusa la paralisi di Bell e la sindrome di Ramsay Hunt[386].

La rilevanza clinica dell'HZ è confermata anche dalla correlazione positiva tra zoster oftalmico e ictus ischemico[387]. Uno studio retrospettivo condotto su 658 pazienti con diagnosi di zoster oftalmico ha mostrato che in questo gruppo di pazienti, in un periodo di follow-up di 1 anno, l'ictus si era manifestato nell'8.1% dei casi rispetto all'1.7% del gruppo controllo. Il rischio di ictus nei pazienti con zoster oftalmico è risultato 4.52 volte maggiore rispetto ai controlli[388]. È stato osservato un aumento significativo del rischio di ictus ischemico in soggetti con HZ, in particolare nei primi 14 giorni dall'esordio clinico dell'HZ e nei 3 mesi successivi[389]. Due studi, entrambi condotti nel Regno Unito, hanno approfondito l'argomento HZ e MCV: nel primo studio è stato riportato un rischio indipendente per patologia vascolare, in particolare ictus, attacco ischemico transitorio ed infarto miocardico nei soggetti affetti da HZ prima dei 40 anni di età[390], mentre il secondo ha indicato una correlazione tra HZ ed insorgenza di ictus nei 6 mesi successivi allo zoster stesso. Il rischio è risultato ulteriormente aumentato nei pazienti affetti da zoster oftalmico[391].

Una recente meta-analisi, condotta da Marra et al.[392], ha confermato i dati sopra riportati specificando che anche nella popolazione con più di 40 anni il rischio è aumentato, sebbene non in maniera altrettanto marcata che nei giovani.

La diagnosi e un adeguato trattamento precoce (massimo entro 72 ore dall'insorgenza del quadro clinico) sono essenziali per ridurre la frequenza e la gravità delle complicanze e migliorare l'esito dell'infezione. L'efficacia clinica del vaccino contro l'HZ è stata dimostrata grazie a due ampi studi di fase III, su oltre 38 000 soggetti di età ≥60 anni (Shingles Prevention Study, SPS) e 22 000 soggetti di età 50-59 anni (Zostavax Efficacy and Safety Trial, ZEST)[393,394]. Lo studio SPS ha dimostrato che l'uso del vaccino comporta una riduzione significativa dell'incidenza di HZ del 51.3%, del peso della malattia del 61.1% e dell'incidenza di nevralgia post-erpetica del 66.5%. Lo studio ZEST ha dimostrato l'effetto protettivo del vaccino nella prevenzione dell'HZ pari al 69.8%. I due studi clinici sopra riportati hanno permesso di valutare anche la sicurezza del vaccino anti-zoster che è risultato sicuro e ben tollerato.

Il vaccino contro lo zoster è approvato sia dalla Food and Drug Administration negli Stati Uniti che dalla European Me-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

dicines Agency in Europa ed è attualmente indicato per l'immunizzazione di soggetti di età >50 anni per la prevenzione dell'HZ e della nevralgia post-erpetica e viene offerto attivamente in modo gratuito alla coorte di popolazione anziana di 65 anni. Il vaccino può essere somministrato a soggetti con anamnesi positiva per zoster mentre non ha alcuna valenza terapeutica in pazienti affetti da HZ.

CONCLUSIONI

Il vaccino costituisce una importante opzione preventiva nei confronti di una patologia ad elevato impatto sulla popolazione e potenzialmente molto invalidante, potendo contribuire ad un migliorato livello della salute e della qualità di vita degli adulti e degli anziani.

Take home messages

- La vaccinazione antinfluenzale rappresenta la migliore strategia preventiva per ridurre l'impatto epidemiologico, clinico ed economico dell'influenza, che è responsabile ogni anno di circa 8000 decessi e di oltre 40 000 ospedalizzazioni nel nostro Paese.
- Le complicanze e i decessi correlati all'influenza sono più frequenti nei pazienti affetti da patologie croniche dell'apparato cardiovascolare.
- La vaccinazione antipneumococcica è l'unico strumento per prevenire l'infezione da pneumococco nei soggetti con patologie cardiovascolari pre-esistenti.
- La vaccinazione anti-herpes zoster è indicata in particolar modo nei soggetti immunocompromessi o con condizioni sottostanti associate ad aumentato rischio di herpes zoster, come il diabete e la broncopneumopatia cronica ostruttiva.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

22. Bambini e adolescenti

Simonetta Bellone, Roberta Ricotti

G Ital Cardiol 2018;19(2 Suppl 1):74S-75S

INTRODUZIONE

Da decenni, un numero sempre crescente di evidenze ha dimostrato come il rischio cardiovascolare si instauri precocemente, già in giovane età. Il processo di aterosclerosi ha infatti inizio durante l'infanzia e la sua progressione si manifesterà clinicamente in presenza di un numero crescente di fattori di rischio cardiovascolare persistenti[53]. Addirittura, l'esposizione a fattori di rischio pre-natali sembra influire a lungo termine sul rischio cardiovascolare. A partire già dall'epoca gravidica e peri-natale si riconoscono come fattori determinanti la nutrizione e il peso materno, il fumo di sigaretta, il consumo di caffeina, il parto da taglio cesareo e un basso peso alla nascita[395]. Inoltre, già nell'infanzia è possibile riconoscere la presenza di fattori di rischio cardiovascolare che persistono poi nell'età adulta[396,397]. In particolare, è stato riconosciuto alla condizione di obesità infantile un aumentato rischio di morte prematura per tutte le cause, soprattutto, di natura cardiovascolare in età adulta[398]. Negli ultimi anni, in età pediatrica, si è assistito ad un drammatico incremento nella prevalenza di casi di obesità severa. Dal 1980 al 2013, infatti, la prevalenza combinata di sovrappeso ed obesità in bambini e adolescenti è aumentata, su scala mondiale, del 47.1%[399]. Dato ancora più allarmante consiste nell'insorgenza precoce, già in età pediatrica, di comorbilità cardio-metaboliche associate all'eccesso ponderale, riconosciute nella sindrome metabolica, quali ipertensione arteriosa, alterazioni del profilo lipidico, prediabete e diabete mellito di tipo 2, con un peggioramento della prognosi in termini di morbilità e mortalità[400].

Come dichiarato dall'Endocrine Society, risulta pertanto fondamentale sensibilizzare la popolazione a questo problema ed aiutare i genitori a prenderne coscienza, nonché a sottoporre questa popolazione ad un'attenta valutazione clinico-metabolica, in quanto la diagnosi precoce della condizione di sovrappeso/obesità permetterà di instaurare un adeguato trattamento, che può arrestare la progressione delle sue sequele[401]. Si raccomandano quindi ripetute rilevazioni ambulatoriali della pressione arteriosa in bambini e adolescenti in sovrappeso/obesi, interpretandone i valori attraverso la consultazione di specifici nomogrammi suddivisi per sesso, età e statura[402]. Trova inoltre raccomandazione, in bambini obesi a partire dai 6 anni di età, la valutazione del profilo lipidico e della glicemia a digiuno e l'esecuzione della curva da carico orale di glucosio in particolari condizioni[403].

Accanto all'eccesso ponderale, quale causa più frequente di rischio cardiovascolare, si riconoscono anche altre categorie a rischio in età pediatrica[404] (Tabella 36). La malattia cardiovascolare, infatti, è in molti casi prevenibile attraverso una riduzione dei fattori che causano direttamente o indirettamente la sua insorgenza. In particolare, con lo scopo di ridurre la probabilità che un bambino possa sviluppare sovrappeso nei primi 6 anni di vita ed incorrere nelle complicanze metaboliche, la Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale ha promosso la divulgazione di 10 semplici azioni[405] (Tabella 37).

OBIETTIVI TERAPEUTICI NEL BAMBINO E NELL'ADOLESCENTE

L'obiettivo cardine prevede in primo luogo atti di prevenzione primaria con lo scopo di favorire in tutti i bambini un corretto stile di vita, che si traduce in raccomandazioni dietetiche ed indicazioni all'attività fisica quotidiana. Si tratta in primis di affrontare un intervento educazionale, considerando la minima aderenza alle raccomandazioni per un corretto stile di vita,

Tabella 36. Categorie di rischio in età pediatrica.

Livello	Categoria di rischio	Razionale	Processo/condizione patologica
Tier 1	Rischio alto	Malattia coronarica manifesta prima dei 30 anni di età: evidenze cliniche	FH omozigote Diabete mellito di tipo 1 Insufficienza renale cronica/ESRD Post-trapianto cardiaco ortotopico Malattia di Kawasaki in presenza di aneurismi coronarici
Tier 2	Rischio moderato	Aterosclerosi accelerata: evidenze fisiopatologiche	FH eterozigote Malattia di Kawasaki con regressione degli aneurismi coronarici Diabete mellito di tipo 2 Malattia infiammatoria cronica
Tier 3	A rischio	Contesti di alto rischio per aterosclerosi accelerata: evidenze epidemiologiche	Pazienti oncologi post-trattamento anti-tumorale Cardiopatia congenita Malattia di Kawasaki senza evidenza di coinvolgimento coronarico

ESRD, malattia renale in stadio terminale; FH, ipercolesterolemia familiare.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

Tabella 37. Le 10 azioni per contrastare lo sviluppo di sovrappeso nei primi 6 anni di vita.

	Azione	Indicatore
1.	Allattare al seno	Almeno 6 mesi.
2.	Svezzamento	Introdurre cibi complementari dopo i 6 mesi.
3.	Apporto proteico	Controllato (in particolare nei primi 2 anni).
4.	Bevande caloriche	Evitare succhi, tisane, soft drink, tè, ecc.
5.	Biberon	Da sospendere entro i 24 mesi.
6.	Mezzi di trasporto	Evitare l'uso del passeggino dopo i 3 anni e l'uso di moto e auto elettriche, favorire il raggiungimento a piedi della scuola (Pedibus).
7.	Controllo dell'IMC	Identificare se si verifica l'"adiposity rebound" precoce (prima dei 6 anni).
8.	TV, giochi sedentari	Solo dopo i 2 anni, massimo 8 ore/settimana.
9.	Gioco e stile di vita	Regalare e incentivare i giochi di movimento, adatti alle varie età del bambino.
10.	Porzioni corrette per l'età pre-scolare	Usare l'Atlante Fotografico delle porzioni degli alimenti (www.scottibassani.it).

IMC, indice di massa corporea.

come è emerso dallo studio IDEFICS (Identification and Prevention of Dietary- and Lifestyle-Induced Health Effects in Children and Infants) condotto in Europa su una casistica di bambini di età pre-scolare[406]. Le attuali evidenze tradotte dalla linee guida ESPGHAN sottolineano l'importanza di un introito calorico adatto alle esigenze metaboliche proprie dell'età evolutiva, indipendentemente da una specifica distribuzione dei macronutrienti principali (carboidrati, proteine e grassi), nell'arco di 5 pasti nel corso della giornata, con incoraggiamento quotidiano al consumo della colazione[407]. È stato inoltre confermato come il pattern dietetico mediterraneo sia inversamente associato allo sviluppo di sovrappeso/obesità e malattie cardiovascolari, configurandosi pertanto come fattore protettivo in età evolutiva[408]. In età infantile, inoltre, l'attività fisica e motoria dovrebbe essere incorporata nella programmazione curricolare quotidiana e promossa attraverso il gioco con proposte divertenti, appropriate per sesso ed età e il più possibile diversificate[409]. Tali indicazioni trovano altresì supporto negli Standard Italiani per la Cura dell'Obesità (Tabella 38)[173].

Indagando altre potenziali strategie a disposizione, da un lato, per contrastare il dilagare dell'eccesso ponderale e, dall'altro, per gestire efficacemente bambini ed adolescenti obesi, l'American Heart Association ha suggerito alcuni interventi a promozione della salute basati anche sull'utilizzo di social network e media[410]. D'altra parte, si ritiene da scoraggiare il tempo sedentario totale a scuola e a casa, dedicato in particolare a televisione, computer, tablet e smartphone. L'American Academy of Pediatrics, infatti, vieta il ricorso ai media fino a 18 mesi di vita, consentendone un uso comunque estremamente limitato nelle fasce di età successive[411].

CONCLUSIONI

Sulla base di queste considerazioni, risulta essenziale identificare precocemente i bambini a rischio cardiovascolare, riconoscerne il grado sulla base della coesistenza di diversi fattori di rischio, ed avviarli precocemente ad un programma di correzione dello stile di vita, affiancato da follow-up ed eventuale terapia, così da contrastare lo sviluppo di malattie cardiovascolari in età giovane o adulta.

Tabella 38. Standard Italiani per la Cura dell'Obesità[173]: raccomandazioni per la pratica dell'attività fisica in età pediatrica.

- Motivare i genitori a uno stile di vita più attivo (*livello di prova I, forza della raccomandazione A*).
- Programmare la riduzione del tempo dedicato ad attività sedentarie, in particolare il tempo di video-esposizione (*livello di prova I, forza della raccomandazione A*).
- Promuovere il gioco attivo, possibilmente all'aria aperta e in gruppo (*livello di prova VI, forza della raccomandazione A*).
- Promuovere la pratica di un'attività motoria regolare organizzata (sport) gradita al bambino, divertente e in cui l'obiettivo principale non è la competizione ma l'attività fisica (*livello di prova VI, forza della raccomandazione A*).
- L'intensità dell'esercizio programmato dovrebbe inizialmente essere moderata (non >65% della frequenza cardiaca massimale o 55% del massimo consumo di ossigeno) (*livello di prova VI, forza della raccomandazione A*).
- È consigliato un tipo di esercizio aerobico (nuoto, bicicletta, camminata, ecc.) da praticare quotidianamente. Si possono anche associare esercizi che stimolano la flessibilità e la forza soprattutto di braccia e tronco, adeguati all'età e allo stadio dello sviluppo del bambino, con frequenza di 2-3 volte/settimana (*livello di prova I, forza della raccomandazione A*).
- La durata dell'esercizio dovrebbe essere inizialmente di 30 minuti, da aumentare gradualmente nelle sedute successive (*livello di prova VI, forza della raccomandazione A*).

Take home messages

- Il rischio cardiovascolare si può instaurare già in giovane età, al punto che anche l'esposizione a fattori di rischio pre-natali sembra influire a lungo termine sul rischio cardiovascolare.
- È fondamentale favorire nei bambini un corretto stile di vita mediante raccomandazioni dietetiche e indicazioni all'attività fisica quotidiana.
- Negli ultimi anni si è assistito ad un netto aumento della prevalenza di obesità in età pediatrica, che suggerisce un'accurata valutazione clinico-metabolica e del profilo lipidico e glucidico ai fini di una diagnosi precoce, oltre che interventi di politica sanitaria volti a migliorare lo stile di vita nei bambini e negli adolescenti.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

23. Anziani

Giovambattista Desideri, Marco Bertolotti

G Ital Cardiol 2018;19(2 Suppl 1):76S-79S

INTRODUZIONE

Le malattie cardiovascolari rappresentano la più comune causa di mortalità, morbilità e disabilità nella popolazione geriatrica. Ciò è da ricondurre al sommarsi della fisiologica involuzione dell'apparato cardiovascolare che accompagna il progredire degli anni agli effetti della prolungata esposizione nel corso della vita ai diversi fattori di rischio cardiovascolare, spesso non adeguatamente controllati. Anche nell'anziano le strategie di prevenzione cardiovascolare continuano a mantenere una piena efficacia ma è bene sottolineare come la ridotta "reattività" dell'organismo ai cambiamenti indotti dagli interventi terapeutici possa tradursi in una maggiore suscettibilità dell'anziano a sviluppare effetti indesiderati[412]. Nella scelta della condotta terapeutica di volta in volta più opportuna nel soggetto anziano appare, quindi, fondamentale calare le evidenze della letteratura scientifica, peraltro spesso limitate, nei diversi contesti di comorbilità, politrattamenti e fragilità di comune riscontro nei soggetti anziani. Ipertensione, diabete mellito e dislipidemia rappresentano i fattori di rischio cardiovascolare che, in aggiunta all'età, impattano maggiormente sullo stato di salute dell'anziano e la loro gestione rappresenta spesso una sfida per il medico che si trova a dover gestire in modo equilibrato vantaggi e potenziali svantaggi delle varie opzioni terapeutiche ponendo sempre una particolare attenzione allo stato funzionale del soggetto anziano[26].

L'ANZIANO FRAGILE

Con l'invecchiamento si assiste ad una progressiva riduzione delle riserve funzionali di organi e di apparati che rende i soggetti anziani particolarmente vulnerabili nei riguardi di eventi negativi che possono alterare l'equilibrio omeostatico dell'organismo[412]. Questa condizione, che ricorre in circa il 10-15% degli ultra 70enni, viene definita nella letteratura geriatrica con il termine di "fragilità", che è cosa diversa dalla ben più frequente comorbilità (presenza concomitante di più patologie) che non necessariamente comporta una condizione di equilibrio funzionale precario.

I criteri diagnostici per definire la fragilità somatica si ispirano a Walston e Fried[413]: 1) perdita di peso involontaria (>5% negli ultimi 12 mesi), 2) facile affaticabilità riferita nello svolgimento delle attività quotidiane, 3) riduzione dell'attività fisica nella sua frequenza settimanale, 4) riduzione nella velocità del cammino (<1 m/s), 5) riduzione della forza muscolare. La presenza di uno o due criteri definisce un fenotipo pre-fragile mentre la presenza di tre o più criteri definisce una condizione di fragilità. Il fenotipo "anziano fragile" è caratterizzato da un aumentato rischio di istituzionalizzazione, di morte, di insorgenza di sindromi geriatriche e di eventi cardiovascolari[414]. La presenza di una condizione di fragilità, quindi, da un lato può definire un'aspettativa di vita inferiore al tempo necessario perché un determinato intervento preventivo possa concretizzarsi, dall'altro indica una particolare vulnerabilità del paziente ai possibili effetti indesiderati del trattamento quale, ad esempio, una riduzione pressoria che sia superiore alla capacità di compenso dell'organismo.

IPERTENSIONE ARTERIOSA

La prevalenza dell'ipertensione arteriosa aumenta con l'età arrivando ad interessare oltre il 70% degli ultra 70enni[415]. Anche nell'età geriatrica l'ipertensione continua a mantenere una relazione lineare con la mortalità per eventi cardiaci ed ictus[416]. A conferma di ciò, il trattamento antipertensivo mantiene la sua efficacia nella popolazione geriatrica anche se esistono delle "aree grigie" rappresentate dai grandi anziani e dai soggetti fragili per i quali le evidenze della letteratura scientifica sono ancora limitate e lasciano al clinico ampia discrezionalità su quando, quanto e come trattare l'ipertensione arteriosa[28,417].

Obiettivi pressori nell'iperteso anziano

Le evidenze dei benefici associati alla riduzione dei valori di pressione arteriosa con il trattamento antipertensivo nell'anziano sono sostanzialmente limitate agli ottuagenari in buone condizioni generali quali quelli arruolati nello studio dell'HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), con una pressione sistolica ≥160 mmHg, ridotta in corso di trattamento a valori compresi tra 150 e 140 mmHg[418]. In accordo con queste evidenze le linee guida europee suggeriscono i seguenti aspetti operativi[26,419]:

1. negli ipertesi anziani con pressione sistolica ≥160 mmHg è raccomandabile la riduzione della pressione sistolica a valori compresi tra 150 e 140 mmHg;
2. nei pazienti anziani in buone condizioni con meno di 80 anni si possono considerare come target terapeutici valori di pressione sistolica <140 mmHg. Il target di pressione sistolica negli anziani fragili deve tenere presente la tollerabilità individuale;
3. negli ultra 80enni con valori di pressione sistolica ≥160 mmHg, è raccomandato di ridurre la pressione sistolica a valori compresi tra 150 e 140 mmHg dopo aver verificato che siano in buone condizioni fisiche e mentali;
4. si deve considerare la prosecuzione di un trattamento antipertensivo ben tollerato quando un individuo diviene ottuagenario;
5. nell'anziano fragile si raccomanda di lasciare la decisione della terapia antipertensiva al medico curante, basandosi sul monitoraggio degli effetti clinici del trattamento.

Le recenti linee guida americane suggeriscono un target di pressione sistolica <130 mmHg negli ipertesi ultra 65enni

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

ambulatoriali non istituzionalizzati con un pressione sistolica media >130 mmHg mentre rimandano ad una valutazione individuale nel caso di pazienti con numerose comorbilità e/o ridotta aspettativa di vita[417]. Queste raccomandazioni sono supportate dai risultati dello studio SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) che hanno dimostrato una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari e della mortalità per tutte le cause nei pazienti ultra 75enni assegnati ad un trattamento intensivo che prevedeva un target di pressione arteriosa automisurata dal paziente <120 mmHg[420]. È bene precisare che i risultati favorevoli ottenuti negli studi HYVET e SPRINT sono stati osservati anche nei soggetti meno "fit" ma che nessuno dei due studi ha arruolato soggetti anziani con un elevato carico di comorbilità e/o fragili[420,421]. A questo riguardo appare non inutile sottolineare come nel soggetto anziano fragile la relazione tra pressione arteriosa ed eventi cardiovascolari tenda spesso ad attenuarsi o addirittura ad invertirsi con l'evidenza di una ridotta mortalità nei pazienti con ridotta velocità nella deambulazione e più alta pressione sistolica e come nel soggetto anziano istituzionalizzato la politerapia antipertensiva sia associata ad un'aumentata mortalità[419]. I dati della letteratura scientifica suggeriscono, quindi, una particolare attenzione nella scelta del trattamento e nella titolazione dei dosaggi dei farmaci mentre non solo non giustificano alcun atteggiamento immotivatamente rinunciatario ma dimostrano chiaramente come la sospensione del trattamento antipertensivo nell'anziano si traduca in un considerevole aumento del rischio di eventi[422].

Scelta del trattamento antipertensivo

Tutti i farmaci antipertensivi sono raccomandati e possono essere usati nell'anziano, sebbene diuretici e calcio-antagonisti possano essere preferiti nell'ipertensione sistolica isolata[26,419]. Sulla base delle evidenze dello studio HYVET, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e diuretici simil-tiazidici dovrebbe essere posti sullo stesso livello dei calcio-antagonisti nella gestione dell'ipertensione nei pazienti ottuagenari[26,419]. In tutti i casi è bene prevedere un approccio graduale al trattamento dell'ipertensione nel paziente anziano, aumentando gradualmente le dosi al fine di evitare riduzioni pressorie troppo intense e/o eccessivamente rapide che potrebbero causare ipotensione con ipoperfusione cerebrale, sincope e cadute e considerando, quando opportuno, le combinazioni terapeutiche precostituite al fine di semplificare lo schema terapeutico.

DIABETE

La corretta gestione del diabete nell'anziano riveste un ruolo di assoluta rilevanza, alla luce dell'epidemiologia attuale e delle sue proiezioni future, che vedranno un importante aumento nella prevalenza di questa malattia anche nelle popolazioni dei paesi in via di sviluppo[423].

Diversi documenti di consenso e linee guida hanno preso in considerazione gli aspetti specifici del trattamento del diabete mellito nel paziente anziano inserendo una valutazione *a priori* dello status funzionale del paziente che consideri il grado di autonomia e le eventuali comorbilità, come guida nell'individuazione dei target terapeutici e, conseguentemente, il livello di aggressività della terapia farmacologica. L'ultimo documento della American Diabetes Association[242] individua diversi target di controllo metabolico, differenziando pazienti in buono stato funzionale da pazienti "fragili" o ad elevato rischio di ipoglicemia. Tale concetto è stato recentemente ripreso dai documenti delle Società Scientifiche nazionali[241,261].

Trattamento e scelte terapeutiche

La terapia non farmacologica può rivestire un ruolo importante nella gestione del diabete nel paziente anziano, tenendo presenti i problemi oggettivi che si incontrano quotidianamente quando si invita il paziente a seguire una dieta adeguata e a praticare un corretto regime di attività fisica (fra cui alterazioni del gusto, disfagia, sarcopenia, difficoltà alla deambulazione), e che richiedono un approccio personalizzato.

La terapia farmacologica si avvale degli stessi farmaci utilizzati per il paziente di età più giovane, ponendo particolare attenzione agli aspetti di fragilità sopra elencati e al rischio di ipoglicemia, ben sottolineato alcuni anni fa dallo studio ACCORD, che ha documentato un aumento della mortalità cardiovascolare in pazienti trattati con terapia ipoglicemizzante intensiva[255].

Le Tabelle 39 e 40 schematizzano le valutazioni in merito ai target glicemici e all'approccio terapeutico nel paziente anziano, come da indicazione delle Società Scientifiche[242,261].

Particolare importanza si dovrà riservare all'educazione del paziente, e dei suoi caregiver, al dosaggio domiciliare della glicemia mediante glucometri, auspicabilmente di semplice impiego, per monitorare l'efficacia della terapia e soprattutto poter individuare importanti oscillazioni della glicemia in caso di comparsa di sintomatologia.

Tabella 39. Obiettivi glicemici nel paziente anziano.

Caratteristiche del paziente	Razionale	Target HbA_{1c}	Glicemia a digiuno	Glicemia "bedtime"
"Sano" (co-patologie limitate, buono stato funzionale e cognitivo)	Prolungata spettanza di vita	<7.5% (58 mmol/mol)	90-130 mg/dl	90-150 mg/dl
Complesso/intermedio (malattie croniche multiple coesistenti, compromissione ≥2 IADL, deterioramento cognitivo lieve-moderato)	Spettanza di vita intermedia, problemi connessi al trattamento, rischio di ipoglicemia e cadute	<8.0% (64 mmol/mol)	90-150 mg/dl	100-180 mg/dl
Molto complesso/compromesso (long-term care, malattia in stadio terminale, deterioramento cognitivo moderato-severo, compromissione ≥2 ADL)	Limitata spettanza di vita, benefici del trattamento incerti	<8.5% (69 mmol/mol)	100-180 mg/dl	110-200 mg/dl

ADL, attività di base della vita quotidiana; HbA_{1c}, emoglobina glicata; IADL, attività strumentali della vita quotidiana.
Modificata da American Diabetes Association[242].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

Tabella 40. Approccio alla terapia non insulinica del diabete nel paziente anziano.

• Ai pazienti che non raggiungono i target glicemici con le modificazioni della dieta e dello stile di vita è indicato prescrivere la metformina come terapia farmacologica di prima linea, salvo presenza di malattia renale cronica al IV stadio (eGFR <30 ml/min), insufficienza cardiaca (classe NYHA III/IV), insufficienza respiratoria o epatica.
• Nei pazienti che presentano controindicazioni o che non tollerano la metformina, è indicato l'impiego in monoterapia di un farmaco che non induce ipoglicemia, scegliendo fra acarbosio, agonista del recettore GLP-1, inibitore della DPP4, inibitore di SGLT2 e pioglitazone.
• In caso di mancato controllo metabolico con la monoterapia, a questa dovrà essere aggiunto un secondo farmaco, ed eventualmente un terzo e un quarto farmaco scelto fra quelli che non causano ipoglicemia e in funzione del quadro clinico (fenotipo glicemico, comorbilità, terapie concomitanti con possibili interazioni indesiderate).
• Per la loro efficacia, l'elevata tollerabilità, la semplicità d'uso, il profilo di sicurezza cardiovascolare e l'ampio numero di studi clinici randomizzati in popolazioni anziane, gli inibitori della DPP4 rappresentano un'opzione terapeutica da preferire a sulfaniluree e repaglinide nei pazienti anziani non adeguatamente controllati con la sola metformina o con intolleranza o controindicazioni alla metformina.
• In caso di mancato raggiungimento dei target, potrà essere presa in considerazione la terapia con insulina umana; il primo approccio prevede l'utilizzo di un analogo basale ricombinante (insulina detemir, glargine o degludec), con eventuale rimodulazione della terapia con ipoglicemizzanti orali, ma in situazioni cliniche particolari dovrà essere considerata anche la possibilità di uno schema *basal-bolus*, associando l'insulina basale a iniezioni di analogo rapido ricombinante ai pasti (insulina aspart, lispro, glulisina).

DPP4, dipeptidil peptidasi 4; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; GLP-1, glucagon-like peptide-1; NYHA, New York Heart Association; SGLT2, co-trasportatore di sodio-glucosio di tipo 2. Modificata da Incalzi et al.[261].

IPERCOLESTEROLEMIA

Ipercolesterolemia e invecchiamento rappresentano importanti e riconosciuti fattori di rischio cardiovascolare secondo tutte le carte e funzioni di rischio[56,424].

Le evidenze clinico-sperimentali nel paziente anziano sono scarse, soprattutto a causa della tendenza ad escludere pazienti di età molto avanzata e fragili dai trial clinici. Gli studi di intervento che hanno utilizzato farmaci ipocolesterolemizzanti, in particolare inibitori dell'idrossimetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reduttasi (statine), hanno documentato effetti protettivi delle statine in prevenzione primaria e secondaria sia in popolazioni selezionate che in studi clinici in cui era presente una componente significativa di pazienti anziani. Va però considerata la possibilità di eventi avversi legati all'uso dei farmaci ipolipemizzanti, e/o alle interazioni farmacologiche, problematiche quanto mai rilevanti in pazienti spesso fragili, con comorbilità importanti e che ricevono una polifarmacoterapia[425,426].

Trattamento e scelte terapeutiche

Le norme di stile di vita (dieta ricca in vegetali e povera di grassi saturi, attività fisica regolare) sono sicuramente importanti anche se può essere problematico ottenere una corretta adesione in pazienti di età avanzata, soprattutto se con problemi di tipo cognitivo e/o motorio.

Volendo bilanciare in modo attento possibili vantaggi e svantaggi, in base a considerazioni di farmacocinetica e sulla scorta delle evidenze clinico-sperimentali potrebbe essere suggerito l'utilizzo di statine idrofiliche o con scarso impatto farmacometabolico, quali pravastatina o fluvastatina, anche se il pattern di utilizzo nella nostra popolazione indica una prevalenza dell'uso di atorvastatina e simvastatina, in linea con le tendenze prescrittive nella popolazione generale[426].

Un approccio razionale potrebbe prevedere l'associazione di basse dosi di statina con ezetimibe, farmaco che blocca selettivamente l'assorbimento intestinale di colesterolo. Questa associazione si è mostrata particolarmente efficace nel raggiungere adeguati target di colesterolo LDL e nel prevenire gli eventi cardiovascolari anche nella popolazione anziana[427]. Ancora limitate sono, invece, le evidenze sul trattamento con inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9) in questi soggetti.

La letteratura in merito alla decisione terapeutica nell'anziano è limitata e le linee guida delle Società Scientifiche non sono dirimenti[56,424]. Nessuno di questi lavori fa specifico riferimento alla valutazione dello stato funzionale del paziente. In effetti la decisione di iniziare la terapia con statine in questa categoria di pazienti non può prescindere dalla valutazione della presenza di un quadro di fragilità o comorbilità[428], da integrarsi con l'età anagrafica del paziente, tenendo conto del-

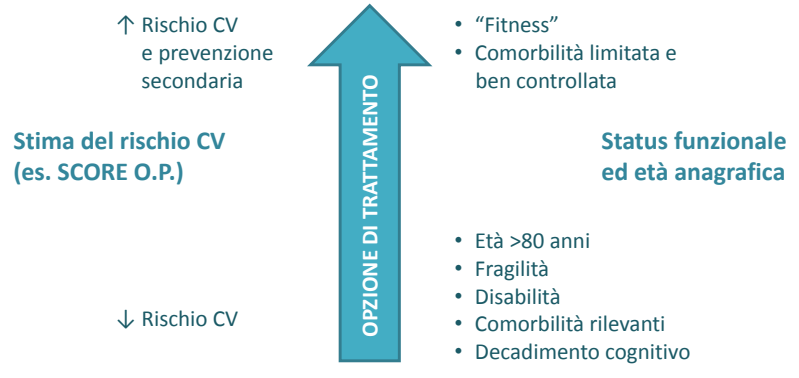


Figura 32. Indicazione al trattamento con statina nel paziente anziano. L'opzione terapeutica sarà condizionata dal bilancio fra valutazione del rischio cardiovascolare (CV) e stato funzionale del paziente.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

la presenza già accertata di patologia cardiovascolare e della stima del rischio cardiovascolare; a quest'ultimo riguardo è stato recentemente sviluppato un algoritmo basato sul sistema SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), disegnato specificamente per la popolazione anziana (SCORE O.P.)[57]. È necessario considerare che l'età rappresenta, da un lato, un importante determinante della stima del rischio cardiovascolare ma d'altro canto entra nella valutazione di una possibile situazione di fragilità.

Il fatto che il paziente stia già seguendo una terapia con statine, ben tollerata, potrà essere un fattore favorente la prosecuzione della terapia; in ogni caso le linee guida internazionali ritengono giustificato l'uso di trattamenti meno aggressivi[424].

La Figura 32 schematizza un possibile approccio decisionale verso il trattamento ipocolesterolemizzante nel paziente anziano.

CONCLUSIONI

Il soggetto anziano rappresenta un problema di difficile gestione clinica e terapeutica per la frequente presenza di comorbilità e condizioni che alterano l'assorbimento dei farmaci, ne condizionano l'efficacia terapeutica e il rischio di potenziali effetti indesiderati, nonché l'aderenza al trattamento farmacologico prescritto. Sulla base di tali considerazioni, il raggiungimento degli obiettivi terapeutici raccomandati risulta spesso difficile in tale categoria di soggetti, particolarmente in mancanza di chiare evidenze e raccomandazioni pratiche che identifichino gli obiettivi terapeutici da raggiungere per mezzo del trattamento farmacologico di condizioni come l'ipertensione arteriosa, l'ipercolesterolemia e il diabete.

Take home messages

- Limitate sono le evidenze della letteratura nei diversi contesti di comorbilità, politrattamenti e fragilità nei soggetti anziani.
- Ipertensione, diabete mellito e dislipidemia rappresentano i fattori di rischio cardiovascolare che, in aggiunta all'età, impattano maggiormente sullo stato di salute dell'anziano.
- Per la stima del rischio cardiovascolare è stato elaborato un algoritmo specifico per la popolazione anziana (SCORE O.P.), derivato dal sistema SCORE.
- Un'accurata valutazione dello stato funzionale e della disabilità deve necessariamente guidare la scelta e l'intensità del trattamento nell'anziano.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

24. Donne

Maria Grazia Modena

G Ital Cardiol 2018;19(2 Suppl 1):80S-81S

INTRODUZIONE

È noto da tempo che le malattie cardiovascolari sono la prima causa di morte nelle donne[429], anche se, come già sottolineato nel capitolo sull'epidemiologia, si è assistito a un notevole decremento di mortalità negli ultimi 40 anni, con un plateau nelle fasce più giovani a far data dal 2000. Occorre chiarire che l'incidenza di infarto del miocardio nel sesso femminile è inferiore a quella degli uomini, anche se aumenta in modo incisivo dopo la menopausa, fondamentalmente per il fenomeno dell'invecchiamento; infatti, esattamente come nell'uomo, gli eventi si incrementano con dell'età. Il maggior "burden" aterosclerotico legato al sesso maschile rimane tuttavia un tema insoluto, che, forse, troverà delle risposte nella medicina di precisione[430]. Un piccolo passo in tal senso viene da studi in cui il rischio di coronaropatia negli uomini è stato associato a variazioni all'interno del cromosoma Y. Fra questi, particolarmente interessante è quello su 3233 uomini britannici non biologicamente relati che hanno subito la genotipizzazione del loro cromosoma Y; dei 13 appartenenti a linee antiche (aplotipi) identificati in base ai risultati del genotipo, quelli discendenti da un particolare aplotipo (aplotipo I, quasi interamente unico negli europei) avevano significativamente più infarti rispetto agli uomini di altri aplotipi (odds ratio 1.56, intervallo di confidenza 95% 1.24-1.97). Questi risultati suggeriscono che differenze nel rischio di malattie cardiovascolari all'interno del genere maschile sono associate a variazioni ereditarie nei cromosomi sessuali, che possono contribuire all'importanza della storia familiare come fattore di rischio per infarto[431].

I FATTORI DI RISCHIO DELLA DONNA

I fattori di rischio primari per coronaropatia e condizioni cosiddette equivalenti sono: età >55 anni; anamnesi di precedenti eventi coronarici o equivalenti malattie aterosclerotiche; familiarità per eventi coronarici prematuri in parenti di primo grado (maschi sotto ai 50 anni, femmine sotto ai 60 anni); ipertensione; dislipidemia (LDL elevate e/o basso HDL); fumo; diabete mellito; obesità; sindrome metabolica; malattia renale cronica.

Si considerano "peculiari" del sesso femminile, ma meno fortificati da studi epidemiologici: menarca precoce; sindrome dell'ovaio policistico; complicanze correlate alla gravidanza (eclampsia, pre-eclampsia, ipertensione gestazionale, diabete gestazionale); stato post-menopausale; stress psicologico (depressione, stress o disordine post-traumatico); malattie autoimmuni.

FATTORI DI RISCHIO PECULIARI DELLA DONNA

Menarca precoce

Sembra associarsi a un rischio di futuri eventi coronarici e cardiovascolari. Il confronto, nei vari studi di coorte e in meta-analisi, ha considerato un'età ≤10 anni, che configurerebbe la fascia a rischio, verso un'età ≥13 anni, in popolazioni di base equivalenti e senza fattori di rischio[432].

Menopausa

Mentre le linee guida ACC/AHA[424] la considerano di per sé un fattore di rischio equivalente al peso che ha il sesso maschile, quelle europee la considerano un fattore di rischio solo se precoce. Il dibattito è ampio in tal senso: si discute se naturale o chirurgica, se associata ad altri fattori di rischio, particolarmente il fumo. Il ruolo della menopausa di per sé non è assolutamente chiaro, anche se in passato si è speculato molto su questo e sul possibile vantaggio della terapia sostitutiva ormonale in prevenzione primaria e secondaria e si è data un'importanza eccessiva al ruolo ormonale nell'eziopatogenesi di molti fattori di rischio della donna dall'ipertensione al diabete, dalla dislipidemia alla depressione, fino all'infarto del miocardio. Gli ormoni femminili hanno un ruolo protettivo fondamentale, legato alla possibilità della procreazione, ma l'alterazione del metabolismo che consegue alla menopausa e all'invecchiamento giocano un ruolo primario se si vanno a sommare ai fattori di rischio e alle comorbilità. Come già accennato, sarà la medicina di precisione a far luce, forse, sul minor "burden" aterosclerotico che mantiene di circa 10 anni l'intervallo di manifestazione degli eventi cardiovascolari fra i due sessi.

Sindrome dell'ovaio policistico

È una condizione che comporta un eccesso di androgeni, obesità, con un profilo di rischio cardiovascolare globale aumentato[433] nelle donne affette.

Complicanze della gravidanza

Le donne che sviluppano ipertensione e/o diabete in gravidanza, pre-eclampsia o che subiscono multiple interruzioni spontanee hanno un rischio maggiore di avere un evento coronarico nella vita, le prime legate agli specifici fattori di rischio che diventano spesso permanenti, le ultime per lo stato infiammatorio e trombotico che viene indotto[434,435].

Stress post-traumatico

Si parla molto attualmente dello stress da violenze subite dalle donne fra le mura domestiche, in ambiente di lavoro, ecc., che va a sommarsi a quello legato al peso della famiglia e delle funzioni di caregiver. L'"indicatore" obiettivo di questo fattore di rischio lo si riscontra nell'utilizzo di antidepressivi e di ansiolitici che, nel nostro Paese, è più che doppio nelle donne rispetto all'uomo[436].

Malattie autoimmuni

Sono decisamente prevalenti nella donna e in tutte le fasce di età. Causano uno stato infiammatorio e una tendenza alla

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

trombofilia. L'uso di steroidi e di farmaci antinfiammatori non steroidei predispongono a ipertensione e diabete e concorrono a mascherare possibili sintomi sentinella di cardiopatia ischemica[433].

STRATEGIE DI PREVENZIONE

Gli interventi sui fattori di rischio maggiori sono i medesimi nei due sessi, anche se, come noto, il rischio globale nella donna, in base ai più noti algoritmi, quali il sistema SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) e l'indice di Framingham, è inferiore e ci siano dati della letteratura che depongono, invece, per un maggior impatto di ipertensione e diabete nel sesso femminile. Mentre gli interventi sullo stile di vita sono i medesimi nei due sessi, quelli farmacologici devono tener conto della vita riproduttiva, dei non rari effetti collaterali di farmaci antipertensivi (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e calcio-antagonisti) e di comorbilità, quali asma nella donna giovane e broncopneumopatia cronica ostruttiva nella donna anziana, che limitano il ricorso ai beta-bloccanti e, non ultimo, delle comorbilità tipiche del sesso femminile. Non fa parte di questa trattazione la problematica della maggior prescrizione nel sesso femminile di farmaci non di classe 1, secondo le linee guida nell'ipertensione, e il grande tema del limitato numero di donne arruolate negli studi clinici di intervento, dagli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone alle statine.

Alla luce dei dati sull'andamento dei fattori di rischio cardiovascolari e metabolici in Italia, il livello di guardia sulla prevenzione non va abbassato e uno sforzo particolare deve essere fatto, nelle donne, per il controllo dell'ipercolesterolemia, dell'obesità, dell'ipertensione, della sedentarietà e del fumo di sigaretta, con speciale attenzione, per quest'ultimo, alle fasce giovanili.

Un punto fondamentale di prevenzione, dato il ruolo della donna nella famiglia e nella comunità, è quello di aumentare la percezione del rischio cardiovascolare per se stessa e per chi la circonda. Ciò può avere un impatto sullo stile di vita: dall'alimentazione con la scelta dei cibi in famiglia, all'imposizione di non fumare in casa, dal controllo dell'obesità nei figli (senza enfatizzare il ruolo del peso corporeo per non farli cadere negli eccessi opposti) all'educazione sull'utilità del movimento all'aperto, non trascurando il ruolo dell'inquinamento atmosferico e fra le mura domestiche[97].

È ormai assodato in letteratura che non sono interventi utili (in classe III): i supplementi antiossidanti, l'acido folico, l'aspirina in prevenzione primaria in donne di età <65 anni e la terapia ormonale sostitutiva. Quest'ultima esce dalla proscrizione assoluta, seguita ai grandi studi clinici randomizzati condotti nel Nord-America, per trovare indicazioni nella menopausa precoce e in donne con severa sindrome menopausale, con la raccomandazione di iniziarla precocemente e per periodi limitati, con le usuali raccomandazioni sul rischio del tumore al seno.

CONCLUSIONI

La gestione clinica delle malattie cardiovascolari nelle donne non è dissimile rispetto a quella degli uomini, dal momento che i meccanismi fisiopatologici e le complicanze di queste patologie rappresentano un problema comune ad entrambi i sessi. La prevalenza e l'incidenza delle malattie cardiovascolari sono andate progressivamente aumentando nel corso degli anni nel sesso femminile, contribuendo pertanto ad aumentare notevolmente il carico di malattia legato alle malattie cardiovascolari, vista la maggiore sopravvivenza (allungamento della vita media) delle donne rispetto agli uomini. Per tali motivi, è necessario implementare strategie di prevenzione cardiovascolare dedicate ai soggetti di sesso femminile, da affiancare a strategie di prevenzione delle malattie neoplastiche, al fine di ridurre l'impatto crescente delle malattie cardiovascolari nella popolazione generale e soprattutto nelle donne.

Take home messages

- Gli interventi sui fattori di rischio maggiori e sullo stile di vita sono i medesimi nei due sessi, mentre quelli farmacologici devono tenere conto in particolare della vita riproduttiva e delle comorbilità tipiche del sesso femminile.
- I fattori di rischio peculiari della donna sono costituiti da: menarca precoce, sindrome dell'ovaio policistico, complicanze correlate alla gravidanza, stress post-traumatico e malattie autoimmuni (maggiormente prevalenti nel sesso femminile).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

25. Minoranze etniche

Pietro Amedeo Modesti, Gianfranco Costanzo

G Ital Cardiol 2018;19(2 Suppl 1):82S-85S

INTRODUZIONE

L'aumento dell'immigrazione sta introducendo anche in Europa un nuovo elemento di complessità nella prevenzione delle malattie cardiovascolari[437] anche se è spesso vissuta come una sfida, se non una minaccia, al benessere della popolazione, soprattutto tra le fasce sociali più deboli, anche per effetto dei processi di ridimensionamento delle tutele dei lavoratori conseguenti alla globalizzazione dell'economia. Sta tuttavia crescendo la consapevolezza che la salute complessiva della popolazione non può migliorare se una parte della società non beneficia dei possibili miglioramenti nella prevenzione e nel trattamento[438,439].

DIMENSIONE DEL PROBLEMA

Nel 1990 poco più del 2% della popolazione in Italia era nata altrove e un medico aveva poche occasioni per incontrare una persona appartenente a una minoranza etnica nel reparto ospedaliero o in ambulatorio. Negli ultimi decenni questo scenario è cambiato drasticamente. Il numero di cittadini stranieri residenti in Italia è raddoppiato negli ultimi 10 anni, passando da 2.4 milioni nel 2005 a oltre 5 milioni nel 2015, arrivando a rappresentare l'8.3% della popolazione residente[431]. Di questi, circa 3.5 milioni (70.3%) sono cittadini di paesi extra Unione Europea (UE); in particolare, il 22.7% proviene da paesi europei, il 20.5% dall'Africa e il 19.0% dall'Asia. In Italia la comunità rumena è la più rappresenta (23% del totale degli stranieri residenti), seguita da quella albanese (9.3%), marocchina (8.7%), cinese (5.4%), ed ucraina (4.6%). Secondo dati ISTAT oltre la metà dei cittadini stranieri residenti in Italia con più di 6 anni di età si dichiara cristiano (56.4%), i musulmani sono il 26.3%, mentre i buddisti sono circa il 3%. Il vantaggio di salute presente all'arrivo (effetto migrante sano) tende a ridursi nel corso della permanenza nel paese ospitante (assimilazione degli stili di vita, svantaggio socio-economico, esperienze di discriminazione)[440].

STATO DI SALUTE DELLE MINORANZE ETNICHE

La condizione soggettiva e oggettiva di salute della popolazione immigrata si caratterizza per una importante diversificazione e complessità combinatoria di livelli di vulnerabilità, bisogni sanitari, capacità di interazione e affidamento al sistema sanitario. Osservazioni di tipo trasversale ci permettono di rilevare come le diseguaglianze di salute siano strettamente legate al rischio di esclusione sociale e povertà. Sebbene i tassi di mortalità complessivi siano di solito bassi tra gli immigrati residenti in molti paesi europei, il rischio di morte per le malattie cerebrovascolari è risultato essere più elevato rispetto ai nativi. In particolare gli immigrati provenienti dall'Africa subsahariana, dai Caraibi, dall'Asia meridionale, dall'Asia orientale e dall'Europa orientale (almeno i maschi) hanno mostrato un costante aumento del rischio nei vari paesi di destinazione. Per questo motivo le attuali linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC)[16] suggeriscono di apportare fattori di correzione quando viene valutato il rischio cardiovascolare utilizzando il sistema SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) tra gli immigrati di prima generazione. In particolare, per l'Asia meridionale si suggerisce di moltiplicare il rischio per 1.4 e per l'Africa subsahariana e i Caraibi si suggerisce di moltiplicare il rischio per 1.3. Alcuni dati sono oggi disponibili anche in Italia.

Eventi cardiovascolari e renali

Ictus

Dati recenti raccolti in Italia (Regione Veneto) indicano che per gli africani subsahariani il rischio di morte per malattie cerebrovascolari (rapporto standardizzato di mortalità, SMR) è 4.78 nei maschi (intervallo di confidenza [IC] 95% 2.67-7.89) e 6.09 nelle femmine (IC 95% 1.96-14.2) rispetto alla popolazione italiana[441]. Nella stessa Regione i tassi di ospedalizzazione per ictus complessivi sono stati maggiori negli immigrati di sesso maschile (rapporto standardizzato di ospedalizzazione, SHR 1,45, IC 95% 1.32-1.59) e femminile (SHR 1.21, IC 95% 1.08-1.36) rispetto alla popolazione italiana[442]. Anche in questo caso il rischio più elevato è stato osservato negli africani subsahariani in entrambi i sessi (maschi SHR 3.15, IC 95% 2.62-3.76; femmine SHR 3.15, IC 95% 2.22-4.34), seguiti da immigrati provenienti dall'Asia meridionale e da altri paesi asiatici[442].

Infarto miocardico

In Italia i soggetti maschi provenienti dal Sud-Est Asiatico sembrano avere un più alto rischio di morte per cardiopatia ischemica (SMR 2.53; IC 95% 1.42-4.18)[442]. Il rischio di infarto miocardico acuto è invece più elevato rispetto alla popolazione nativa sia nei maschi (SHR 4.2, IC 95% 3.6-4.9) che nelle femmine (SHR 2.5, IC 95% 1.4-4.5). In particolare i tassi di infarto miocardico acuto nei maschi originari dal Sud-Est Asiatico aumentano notevolmente nella classe di età 30-39 anni mentre gli altri sottogruppi di immigrati (Europa dell'Est, Nord Africa, Africa subsahariana, altri paesi asiatici, America del Sud, paesi ad alto reddito) hanno mostrato tassi di ospedalizzazione per età e sesso simili alla popolazione nativa[443].

Prevalenza dei fattori di rischio

La prevalenza dei fattori di rischio può essere ricavata dagli studi clinici osservazionali condotti nei diversi paesi europei e per quanto riguarda l'ipertensione arteriosa e il diabete mellito sono oggi disponibili meta-analisi che permettono di stimare il rischio specifico delle diverse comunità.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

Ipertensione arteriosa

Una recente meta-analisi ha analizzato le differenze di pressione arteriosa tra popolazioni di origine europea e i diversi gruppi etnici[444]. La meta-analisi ha incluso 23 studi condotti in Europa fino al 2015 per un totale di 9070 partecipanti provenienti dall'Africa subsahariana (3894 uomini e 5176 donne), 18 421 provenienti dal Sud-Est Asiatico (10 021 uomini e 8400 donne) e 130 380 soggetti originari da paesi dell'UE (67 768 uomini e 65 612 donne). I soggetti originari da paesi dell'Africa subsahariana avevano valori pressori più elevati rispetto ai soggetti dell'UE per la sistolica (3.38 mmHg, IC 95% 1.28-5.48 negli uomini; 6.00 mmHg, IC 95% 2.22-9.78 mmHg nelle donne) e per la diastolica (3.29 mmHg, IC 95% 1.80-4.78 mmHg negli uomini; 5.35 mmHg, IC 95% 3.04-7.66 nelle donne). In particolare è stato rilevato che: a) gli africani subsahariani che vivono in Europa hanno livelli più elevati di pressione arteriosa rispetto ai soggetti europei; nel gruppo altamente eterogeneo di sud-est asiatici, i livelli di pressione arteriosa sono mediamente inferiori in particolare nelle persone provenienti da paesi musulmani; b) nell'analisi della meta-regressione la differenza media ponderata tra i gruppi minoritari e l'UE non è influenzata dall'anno dell'indagine, segno evidente della limitata efficacia delle attuali strategie di prevenzione; c) la presenza del diabete, indipendentemente dall'origine, è associata a livelli pressori più elevati. Dati recenti hanno permesso di conoscere la prevalenza e lo stato di cura dell'ipertensione arteriosa nella Comunità Cinese residente in Italia[445]. La prevalenza età-standardizzata di ipertensione nei lavoratori cinesi di età compresa tra i 16 e i 59 anni era del 21.7% (IC 95% 20.5-22.9%) negli uomini e del 17.3% (IC 95% 16.3-18.3%) nelle donne[446]. Nella fascia di età 35-59 anni in confronto agli italiani, i cinesi hanno una prevalenza di ipertensione superiore (27.2% vs 21.3%. p<0.01). livelli di consapevolezza comparabili (57.4% vs 48.4%) ma tassi di trattamento più bassi (70.6% vs 90.0%)[447]. Anche nella popolazione cinese l'età e la storia parentale dell'ipertensione è risultata un predittore positivo della consapevolezza di ipertensione e del trattamento. La consapevolezza di ipertensione e del trattamento non era invece associata al libero accesso ai servizi sanitari (possesso di assicurazione sanitaria regionale). Questo dato indica la necessità di programmi specifici di informazione presso questa comunità. L'ipertensione arteriosa era inoltre in stretta relazione con la presenza di fibrillazione atriale che era in larga parte non riconosciuta[448].

Sovrappeso e obesità

L'indagine ISTAT "Condizione e integrazione sociale dei cittadini stranieri" 2011-2012, condotta su un campione rappresentativo della popolazione straniera residente in Italia, ha mostrato che il 30.9% è in sovrappeso (40.3% degli uomini e 23.2% delle donne) e il 7.5% è obesa (nessuna differenza di genere)[449]. La probabilità di sovrappeso/obesità è minore per le donne (rapporto di prevalenza, PRR 0.65) e per le famiglie in cui sono presenti italiani (PRR 0.80); la probabilità cresce con l'età: 35-45 anni (PRR 1.48), 46-55 anni (PRR 1.73), 56-64 anni (PRR 1.77) ed è maggiore per una permanenza in Italia di 5-10 anni (PRR 1.11) o ≥11 anni (PRR 1.09), per i non occupati (PRR 1.05) e i meno istruiti (PRR 1.06)[449]. Rispetto agli europei la probabilità è maggiore tra gli americani (PRR 1.08) (Figura 33). Le evidenze in merito a interventi di prevenzione mirati a singoli gruppi etnici sono ancora piuttosto modeste.

Diabete mellito di tipo 2

In Europa, le evidenze suggeriscono che anche il diabete mellito di tipo 2 ha una prevalenza più elevata tra le popolazioni di minoranze etniche rispetto alle popolazioni ospitanti europee[450]. Secondo una recente meta-analisi di 20 studi clinici osservazionali condotti in paesi dell'UE[441], tutte le minoranze etniche, tra cui l'Asia meridionale, l'Africa subsahariana, il Medio Oriente e il Nord Africa (MENA), l'America meridionale e centroamericana (SCA) e il Pacifico occidentale, hanno una prevalenza più elevata e un maggior rapporto di probabilità per diabete di tipo 2 rispetto alle loro popolazioni europee ospitanti. Rispetto alle popolazioni ospitanti, le popolazioni dell'Asia meridionale avevano le maggiori probabilità di sviluppare diabete mellito di tipo 2 (odds ratio [OR] 3.7, IC 95% 2.7-5.1), seguite da MENA (OR 2.7, IC 95% 1.8-3.9), Africa subsahariana (OR 2.6, IC 95% 2.0-3.5), Pacifico occidenta-

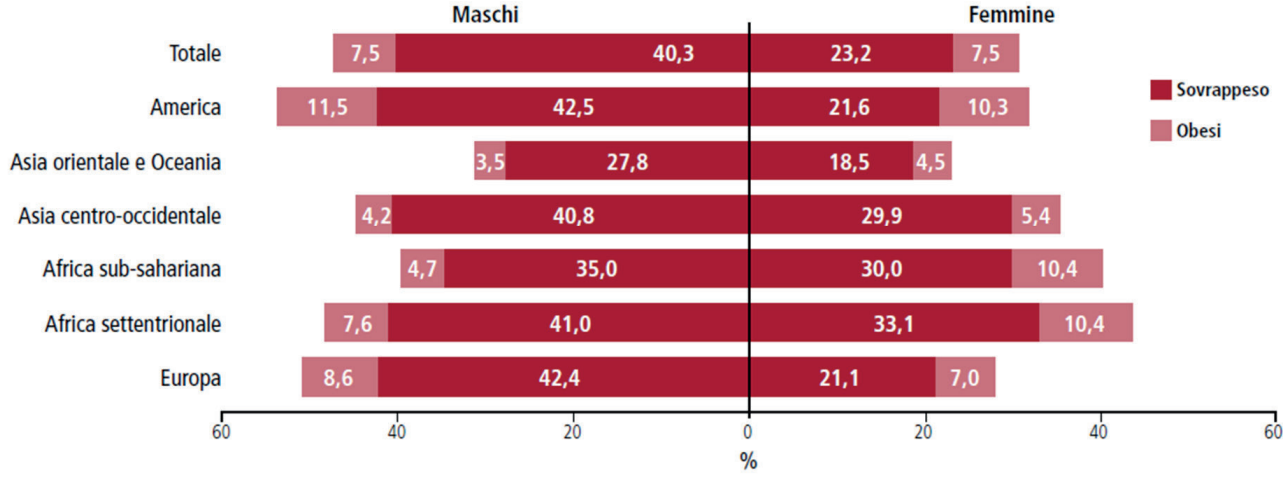


Figura 33. Cittadini stranieri di età 18-64 anni sovrappeso/obesi per genere e area di provenienza.
Fonte: ISTAT, 2011-2012.
Riprodotta da Petrelli et al.[449].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

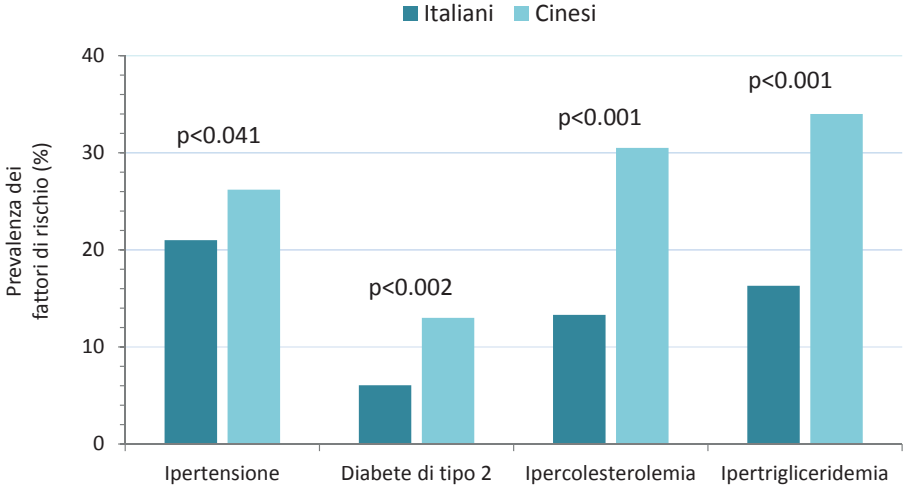
le (OC 2.3, IC 95% 1.2-4.1) e infine SCA (OR 1.3, IC 95% 1.1-1.6). Fatta eccezione per la SCA, i rapporti di probabilità erano più alti nelle donne rispetto agli uomini[450]. Come recentemente osservato dall'ESC[15], i dati relativi alla popolazione cinese in Europa erano limitati. Un sondaggio effettuato due decenni fa nel Regno Unito aveva mostrato una situazione favorevole con una bassa prevalenza di diabete di tipo 2 e di altri fattori di rischio tra i cinesi rispetto alla popolazione indigena[451]. In quegli anni la prevalenza di diabete di tipo 2 era bassa anche in Cina. Tuttavia in questi tre decenni la prevalenza di diabete in Cina è salita da un valore inferiore al 2% nel 1980 all'11.6% nel 2013. Negli stessi anni si è anche avuto un importante aumento dell'immigrazione cinese in alcune aree in Italia. Lo studio CHIP (Chinese in Prato) condotto in Toscana ha recentemente permesso di dimostrare un'alta prevalenza di diabete nella popolazione Cinese residente in Italia (Figura 34)[447,452]. Nella fascia di età compresa tra i 35 e i 59 anni la prevalenza di diabete di tipo 2 è marcatamente più alta tra i cinesi (14%) rispetto agli italiani (7.3%) (OR età- e genere-aggiustati 2.29; IC 95% 1.41-3.72)[453]. L'elevata prevalenza di pre-diabete nei giovani tra i 18 e i 25 anni, così come di elevato colesterolo totale e trigliceridi, potrebbe far prevedere un ulteriore aumento del diabete di tipo 2 in un prossimo futuro[453] e rende necessari programmi di prevenzione specifici.

SVILUPPO DI NUOVI MODELLI DI SCREENING E DI INTERVENTO

Tutti gli studi di intervento sono stati condotti seguendo un approccio individuale basato sull'identificazione di individui ad alto rischio. Una meta-analisi degli studi clinici controllati randomizzati ha mostrato l'efficacia degli interventi sullo stile di vita anche nelle popolazioni asiatiche[454]. Tuttavia, un approccio rivolto alla comunità anziché all'individuo potrebbe essere più vantaggioso nel caso delle minoranze etniche. In queste popolazioni i costi della procedura di screening, la scarsa conformità al follow-up e il difficile contatto con i migranti non documentati possono, infatti, costituire degli ostacoli. Per questi motivi la strategia di approccio dovrebbe quindi ricercare il coinvolgimento di tutta la comunità etnica con programmi di screening e di intervento sugli stili di vita culturalmente adattati.

MODELLI DI SCREENING

La realizzazione di politiche di screening può essere difficile per alcune popolazioni elusive, in particolare quando sono costituite da immigrati di prima generazione. Il timore delle istituzioni e le difficoltà linguistiche possono costituire un limite nell'accesso di questi soggetti ai servizi di screening e prevenzione. Spesso non è possibile basare le strategie di campionamento e di reclutamento dei soggetti appartenenti a minoranze etniche sui dati demografici del Comune. Gli stessi motivi di riservatezza non consentono di ottenere dati dalle associazioni o dalle autorità consolari. Per questo è preferibile ricercare un coinvolgimento delle comunità etniche in un processo virtuoso che aumenti la consapevolezza della popolazione e crei un supporto sociale all'azione di prevenzione. La proposta è quindi di rovesciare l'attuale paradigma che vede l'immigrato rivolgersi ai servizi di screening del paese ospite per passare alla creazione di servizi di screening ospitati e gestiti all'interno della comunità. La programmazione e la conduzione del programma può essere possibile grazie al



	Ipertensione	Diabete di tipo 2	Ipercolesterolemia	Ipertrigliceridemia
Italiani (n)				
Popolazione	291	288	288	288
Casi	62	21	42	51
Cinesi (n)				
Popolazione	1200	1200	1195	1195
Casi	326	168	379	412

Figura 34. Prevalenza di ipertensione, diabete di tipo 2, ipercolesterolemia (colesterolo totale ≥240 mg/dl) e ipertrigliceridemia (trigliceridi ≥200 mg/dl) nelle coorti cinese e italiana di soggetti di età compresa tra 35 e 59 anni.
Riprodotta da Modesti et al.[447].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

coinvolgimento e alla partecipazione diretta della comunità che partecipa direttamente a tutte le fasi di indagine, a partire dalla pianificazione e organizzazione fino alla conduzione diretta. La fattibilità di questo approccio è stata dimostrata dallo studio CHIP[445].

MODELLI DI INTERVENTO

Attualmente in Italia la Regione Toscana ha stabilito un piano rivolto alla prevenzione di nuovo diabete di tipo 2 nella comunità cinese, finalizzato ad incoraggiare il controllo del peso e l'attività fisica presso la comunità cinese. Gli obiettivi d'azione includono la riduzione del 5% di perdita di peso corporeo attraverso la dieta di controllo (assunzione totale di grasso <30% dell'energia consumata, assunzione di fibre al giorno di 15 g/1000 kcal) e promozione di moderata esercizio (30 min/giorno con esercizi di resistenza come passeggiate, jogging e ciclismo). Il sovrappeso e l'obesità sono i fattori di rischio principali per lo sviluppo di nuovo diabete di tipo 2. Per questo è importante tenere conto che l'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda di considerare i diversi cut-off di indice di massa corporea per le diverse etnie con un valore limite per il sovrappeso di 24 kg/m^2 per la popolazione cinese. La corretta considerazione di questo indice da parte dei medici europei quando incontrano i nuovi pazienti potrebbe aumentare le opportunità di educazione, intervento, comportamento e cambiamento di stile di vita.

CONCLUSIONI

L'etnia è un elemento importante per la valutazione del rischio cardiovascolare e del futuro sviluppo di diabete di tipo 2 e la specifica cedola di diagnosi per il sovrappeso deve essere considerata nella pratica generale. Gli interventi sullo stile di vita sono particolarmente importanti per ridurre il rischio cardiovascolare nella popolazione asiatica che vive in Europa. Un approccio all'intera comunità può essere più vantaggioso rispetto ad un approccio individuale perché valorizza il ruolo del supporto sociale nella strategia di prevenzione. È oggi importante iniziare con programmi di promozione della salute pubblica che siano in grado di coinvolgere le comunità etniche.

Take home messages

- Il rischio di morte per malattie cerebrovascolari e la prevalenza di ipertensione arteriosa, sovrappeso/obesità e diabete sono più elevati nella popolazione immigrata che nei nativi dei paesi ospitanti.
- Per la stima del rischio cardiovascolare mediante il sistema SCORE, le linee guida europee suggeriscono di apportare alcuni fattori di correzione, moltiplicando il rischio per 1.4 negli immigrati provenienti dall'Asia meridionale e per 1.3 negli immigrati provenienti dall'Africa subsahariana e dai Caraibi.
- Gli interventi sullo stile di vita a livello di comunità piuttosto che individuale può rivelarsi più efficace nel caso delle minoranze etniche.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

BIBLIOGRAFIA

1. Actis GC, Pellicano R. Chronic (inflammatory) diseases: precision medicine versus comprehensive understanding? Minerva Med 2017 Nov 7 [Epub ahead of print].

2. Sliwczynski A, Orlewska E. Precision medicine for managing chronic diseases. Pol Arch Med Wewn 2016;126:681-7.

3. Salive ME. Future research directions for multimorbidity involving cardiovascular diseases. Clin Geriatr Med 2016;32:399-407.

4. Onder G, Palmer K, Navickas R, et al. Time to face the challenge of multimorbidity. A European perspective from the Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle (JA-CHRODIS). Eur J Intern Med 2015;26:157-9.

5. Arena R, Guazzi M, Lianov L, et al. Healthy lifestyle interventions to combat noncommunicable disease – a novel nonhierarchical connectivity model for key stakeholders: a policy statement from the American Heart Association, European Society of Cardiology, European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, and American College of Preventive Medicine. Mayo Clin Proc 2015;90:1082-103.

6. Sagner M, McNeil A, Puska P, et al. The P4 health spectrum – a predictive, preventive, personalized and participatory continuum for promoting healthspan. Prog Cardiovasc Dis 2017;59:506-21.

7. Palmieri L, Panico S, Vanuzzo D, et al; Gruppo di Ricerca del Progetto CUORE. La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: il punteggio individuale del Progetto CUORE. Ann Ist Super Sanita 2004;40:393-9.

8. Tocci G, Nati G, Cricelli C, et al. Prevalence and control of hypertension in the general practice in Italy: updated analysis of a large database. J Hum Hypertens 2017;31:258-62.

9. Daviglus M, Liu K, Pirzada A, et al. Cardiovascular risk profile earlier in life and Medicare costs in the last year of life. Arch Intern Med 2005;165:1028-34.

10. Liu K, Daviglus M, Loria CM, et al. Healthy lifestyle through young adulthood and the presence of low cardiovascular disease risk profile in middle age: the Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) study. Circulation 2012;125:996-1004.

11. Mokdad AH, Forouzanfar MH, Daould F, et al. Global burden of diseases, injuries, and risk factors for young people's health during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2016;387:2383-401.

12. World Health Organization. Global burden of NCDs. Population-based vs high risk strategies. The WHO NCD GAP, 2013-2020. Voluntary Global Targets. http://www.searo.who.int/entity/noncommunicable_diseases/events/ncd_workshop_2014_global_burden_of_ncds.pdf?ua=1 [ultimo accesso 5 febbraio 2018].

13. 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.

14. Volpe M, Erhardt LR, Williams B. Managing cardiovascular risk: the need for change. J Hum Hypertens 2008;22:154-7.

15. Istituto Superiore di Sanità. Carte del rischio del Progetto CUORE. http://www.cuore.iss.it/valutazione/carte-pdf.pdf [ultimo accesso 5 febbraio 2018].

16. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016;37:2315-81.

17. Chu P, Pandya A, Salomon JA, Goldie SJ, Hunink MG. Comparative effectiveness of personalized lifestyle management strategies for cardiovascular risk reduction. J Am Heart Assoc 2016;5:e002737.

18. Rose G. Rose's Strategy of Preventive Medicine. Oxford: Oxford University Press; 1992.

19. Capewell S, O'Flaherty M. What explains declining coronary mortality? Lessons and warnings. Heart 2008;94:1105-8.

20. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. N Engl J Med 2007;356:2388-98.

21. Rasmussen-Torvik LJ, Shay CM, Abramson JG, et al. Ideal cardiovascular health is inversely associated with incident cancer: the Atherosclerosis Risk In Communities study. Circulation 2013;127:1270-5.

22. Battistoni A, Mastromarino V, Volpe M. Reducing cardiovascular and cancer risk: how to address global primary prevention in clinical practice. Clin Cardiol 2015;38:387-94.

23. Volpe M, Mastromarino V, Battistoni A. Integrated preclinical cardiovascular prevention: a new paradigm to face growing challenges of cardiovascular disease. Am J Cardiovasc Drugs 2015;15:163-70.

24. Navar-Boggan AM, Peterson ED, D'Agostino RB Sr, Pencina MJ, Sniderman AD. Using age- and sex-specific risk thresholds to guide statin therapy: one size may not fit all. J Am Coll Cardiol 2015;65:1633-9.

25. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2013;34:3035-87.

26. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013;34:2159-219.

27. McGorrian C, Yusuf S, Islam S, et al; INTERHEART Investigators. Estimating modifiable coronary heart disease risk in multiple regions of the world: the INTERHEART Modifiable Risk Score. Eur Heart J 2011;32:581-9.

28. Wyszynski DF, Waterworth DM, Barter PJ, et al. Relation between atherogenic dyslipidemia and the Adult Treatment Program-III definition of metabolic syndrome (Genetic Epidemiology of Metabolic Syndrome Project). Am J Cardiol 2005;95:194-8.

29. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. Circulation 2005;112:2735-52.

30. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:e149-161.

31. Sailam V, Karalis DG, Agarwal A, et al. Prevalence of emerging cardiovascular risk factors in younger individuals with a family history of premature coronary heart disease and low Framingham risk score. Clin Cardiol 2008;31:542-5.

32. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med 2005;165:2644-50.

33. Volpe M. 2008 White paper for implementing strategies and interventions for cardiovascular prevention in Italy. High Blood Press Cardiovasc Prev 2008;15:63-73.

34. Lauer MS, Anderson KM, Levy D. Influence of contemporary versus 30-year blood pressure levels on left ventricular mass and geometry: the Framingham Heart Study. J Am Coll Cardiol 1991;18:1287-94.

35. Agabiti-Rosei E, Rizzoni D. Microvascular structure as a prognostically relevant endpoint. J Hypertens 2017;35:914-21.

36. Giampaoli S, Vannuzzo D; Gruppo del Progetto Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey. La salute cardiovascolare degli italiani. Terzo Atlante Italiano delle Malattie Cardiovascolari. Edizione 2014. G Ital Cardiol 2014;15(4 Suppl 1):7S-31S.

37. Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa. "Obiettivo 70%": cambiare marcia per battere l'ipertensione arteriosa. http://siia.it/obiettivo-70-cambiare-marcia-per-battere-lipertensione-arteriosa [ultimo accesso 5 febbraio 2018].

38. Il Progetto CUORE. Popolazione generale: stili di vita. http://www.cuore.iss.it/fattori/stili.asp [ultimo accesso 5 febbraio 2018].

39. Istituto Superiore di Sanità-Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri. Il fumo in Italia. Marzo 2016. http://www.iss.it/binary/fumo4/cont/DOXA_Fumo_in_Italia_2016.pdf [ultimo accesso 5 febbraio 2018].

40. Menghetti E, Strisciuglio P, Spagnolo A, et al. Hypertension and obesity in Italian school children: the role of diet, lifestyle and family history. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2015;25:602-7.

41. Tocci G, Ferrucci A, Pontremoli R, et al. Blood pressure levels and control in Italy: comprehensive analysis of clinical data from 2000-2005 and 2005-2011 hypertension surveys. J Hum Hypertens 2015;29:696-701.

42. Tocci G, Agabiti Rosei E, Ambrosioni E, et al. Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005-2011 surveys on hypertension. J Hypertens 2012;30:1065-74.

43. Tocci G, Muiesan ML, Parati G, et al; Working Group of the Italian Society of Hypertension (SIIA) and SIIA Foundation. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of blood pressure recorded from 2004 to 2014 during World Hypertension Day in Italy. J Clin Hypertens (Greenwich) 2016;18:551-6.

44. Torlasco C, Faini A, Makil E, et al; Council of the Italian Society of Hypertension. Cardiovascular risk and hypertension control in Italy. Data from the 2015 World Hypertension Day. Int J Cardiol 2017;243:529-32.

45. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. Hypertension 2004;43:10-7.

46. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. JAMA 1999;281:727-35.

47. Epstein FH. Coronary heart disease epidemiology revisited. Clinical and community aspects. Circulation 1973;48:185-94.

48. Wong ND. Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. Nat Rev Cardiol 2014;11:276-89.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

49. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J 3rd. Factors of risk in development of coronary heart disease – six year follow-up experience. The Framingham Study. Ann Intern Med 1961;55:33-50.
50. Yusuf HR, Giles WH, Croft JB, Anda RF, Casper ML. Impact of multiple risk factor profiles on determining cardiovascular disease risk. Prev Med 1998;27:1-9.
51. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Arch Intern Med 1992;152:56-64.
52. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004;364:937-52.
53. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. N Engl J Med 1998;338:1650-6.
54. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation 2008;117:743-53.
55. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.
56. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016;37:2999-3058.
57. Cooney MT, Selmer R, Lindman A, et al; SCORE and CONOR Investigators. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. Eur J Prev Cardiol 2016;23:1093-103.
58. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM; United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS 56). Clin Sci (Lond) 2001;101:671-9.
59. Pellegrini E, Maurantonio M, Giannico IM, et al. Risk for cardiovascular events in an Italian population of patients with type 2 diabetes. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2011;21:885-92.
60. World Health Organization. mHealth: use of mobile wireless technologies for public health. May 27, 2016. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB139/B139_8-en.pdf?ua=1 [ultimo accesso 5 febbraio 2018].
61. World Health Organisation. mHealth – New horizons for health through mobile technologies. Global Observatory for eHealth series – Volume 3. Geneva: WHO; 2011. p6.
62. European Commission. Green Paper on mobile Health ("mHealth"). April 10, 2014. http://ec.europa.eu/newsroom/dae/document.cfm?doc_id=5147 [ultimo accesso 5 febbraio 2018].
63. Pew Research Center. Mobile Fact Sheet. January 31, 2018. http://www.pewinternet.org/fact-sheets/mobile-technology-fact-sheet [ultimo accesso 5 febbraio 2018].
64. Baig MM, GholamHosseini H, Connolly MJ. Mobile healthcare applications: system design review, critical issues and challenges. Australas Phys Eng Sci Med 2015;38:23-38.
65. Goldberg E, Levy P. New approaches to evaluating and monitoring blood pressure. Curr Hypertens Rep 2016;18:49.
66. Pew Research Center. Mobile Health 2012. November 8, 2012. http://www.pewinternet.org/2012/11/08/mobile-health-2012 [ultimo accesso 5 febbraio 2018].
67. McKinsey and GSMA. mHealth: a new vision for healthcare. 2010. www.gsma.com.
68. Pew Research Center. Privacy and data management on mobile devices. September 5, 2012. http://www.pewinternet.org/2012/09/05/privacy-and-data-management-on-mobile-devices [ultimo accesso 5 febbraio 2018].
69. Kumar N, Khunger M, Gupta A, Garg N. A content analysis of smartphone-based applications for hypertension management. J Am Soc Hypertens 2015;9:130-6.
70. Mobile Medical Applications: Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. February 9, 2015. http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm263366.pdf [ultimo accesso 5 febbraio 2018].
71. World Health Organization. A global brief on hypertension. Silent killer, global public health crisis. Geneva: WHO; 2013.
72. Albini F, Xiaoqiu Liu, Torlasco C, et al. An ICT and mobile health integrated approach to optimize patients' education on hypertension and its management by physicians: The Patients Optimal Strategy of Treatment (POST) pilot study. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2016;2016:517-20.
73. Badimon L, Romero JC, Cubedo J, Borrell-Pagès M. Circulating biomarkers. Thromb Res 2012;130 Suppl 1:S12-5.
74. Volpe M, Rubattu S, Burnett J Jr. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives. Eur Heart J 2014;35:419-25.
75. Ferrario CM, Strawn WB. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. Am J Cardiol 2006;98:121-8.
76. Schaftenaar F, Frodermann V, Kuiper J, Lutgens E. Atherosclerosis: the interplay between lipids and immune cells. Curr Opin Lipidol 2016;27:209-15.
77. Xanthakis V, Enserro DM, Murabito JM, et al. Ideal cardiovascular health: associations with biomarkers and subclinical disease and impact on incidence of cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study. Circulation 2014;130:1676-83.
78. Willeit P, Kaptoge S, Welsh P, et al; Natriuretic Peptides Studies Collaboration. Natriuretic peptides and integrated risk assessment for cardiovascular disease: individual-participant-data meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2016;4:840-9.
79. Wannamethee SG, Welsh P, Lowe GD, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a more useful predictor of cardiovascular disease risk than C-reactive protein in older men with and without pre-existing cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2011;58:56-64.
80. Tzikas S, Keller T, Wild PS, et al. Midregional pro-atrial natriuretic peptide in the general population. Insights from the Gutenberg Health Study. Clin Chem Lab Med 2013;51:1125-33.
81. Waldeyer C, Makarova N, Zeller T, et al. Lipoprotein(a) and the risk of cardiovascular disease in the European population: results from the BiomarCaRE consortium. Eur Heart J 2017;38:2490-8.
82. Blankenberg S, Salomaa V, Makarova N, et al; BiomarCaRE Investigators. Troponin I and cardiovascular risk prediction in the general population: the BiomarCaRE consortium. Eur Heart J 2016;37:2428-37.
83. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. Circulation 2001;103:1813-8.
84. Barr EL, Reutens A, Magliano DJ, et al. Cystatin C estimated glomerular filtration rate and all-cause and cardiovascular disease mortality risk in the general population: AusDiab study. Nephrology (Carlton) 2017;22:243-50.
85. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. N Engl J Med 2006;354:1601-13.
86. Wang X, Ouyang Y, Liu J, et al. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. BMJ 2014;349:g4490.
87. Mancia G, Oparil S, Whelton PK, et al. The technical report on sodium intake and cardiovascular disease in low and middle income countries by the joint working group of the World Heart Federation, the European Society of Hypertension and the European Public Health Association. Eur Heart J 2017;38:712-9.
88. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med 2001;344:3-10.
89. de Gaetano G, Costanzo S, Di Castelnuovo A, et al. Effects of moderate beer consumption on health and disease: a consensus document. Nutr Metab Cardiovascular Dis 2016;26:443-67.
90. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies. Arch Intern Med 2006;166:2437-45.
91. Poli A, Marangoni F, Avogaro A, et al. Moderate alcohol use and health: a consensus document. Nutr Metab Cardiovascular Dis 2013;23:487-504.
92. de Gaetano G, Costanzo S. Alcohol and health: praise of the J curves. J Am Coll Cardiol 2017;70:923-5.
93. 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.
94. Sanchez-Tainta A, Estruch R, Bullo M, et al; PREDIMED Group. Adherence to a Mediterranean-type diet and reduced prevalence of clustered cardiovascular risk factors in a cohort of 3204 high-risk patients. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2008;15:589-93.
95. Guallar-Castillon P, Rodriguez-Artalejo F, Lopez-Garcia E, et al. Consumption of fried foods and risk of coronary heart disease: Spanish cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. BMJ 2012;344:e363.
96. Atella V, Brady A, Catapano AL, et al. Bridging science and health policy in cardiovascular disease: focus on lipid management. A report from a Session held during the 7th International Symposium on Multiple Risk Factors in Cardiovascular Diseases: Prevention and Intervention – Health Policy, in Venice, Italy, on 25 October, 2008. Atheroscler Suppl 2009;10:3-21.
97. Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC). Inquinamento atmosferico

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

e malattia cardiovascolare, 2013. http://www.siprec.it/download/inquinamento-e-prevenzione-cardiovascolare/?wpdmdl=2124 [ultimo accesso 5 febbraio 2018].
98. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. Circulation 2010;121:586-613.
99. Ford ES, Greenlund KJ, Hong Y. Ideal cardiovascular health and mortality from all causes and diseases of the circulatory system among adults in the United States. Circulation 2012;125:987-95.
100. Suitor CW, Kraak VI. Adequacy of evidence for physical activity guidelines development. Workshop Summary. Washington, DC: The National Academy Press; 2007.
101. Lavie CJ, Randal JT, Squires RW, Allison TG, Milani RV. Exercise training and cardiac rehabilitation in primary and secondary prevention of coronary heart disease. Mayo Clin Proc 2009;84:373-83.
102. Swift DL, Lavie CJ, Johannsen NM, et al. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and exercise training in primary and secondary coronary prevention. Circ J 2013;77:281-92.
103. Matheson GO, Klügl M, Engebretsen L, et al. Prevention and management of non-communicable disease: the IOC consensus statement, Lausanne 2013. Br J Sports Med 2013;47:1003-11.
104. Ahmed HM, Blaha MJ, Nasir K, et al. Low-risk lifestyle, coronary calcium, cardiovascular events, and mortality: results from MESA. Am J Epidemiol 2013;178:12-21.
105. Thorp AA, Owen N, Neuhaus M, Dunstan DW. Sedentary behaviors and subsequent health outcomes in adults: a systematic review of longitudinal studies, 1996-2011. Am J Prev Med 2011;41:207-15.
106. Olafsdottir S, Berg C, Eiben G, et al. Young children's screen activities, sweet drink consumption and anthropometry: results from a prospective European study. Eur J Clin Nutr 2014;68:223-8.
107. Paffenbarger RS Jr, Blair SN, Lee IM. A history of physical activity, cardiovascular health and longevity: the scientific contributions of Jeremy N Morris, DSc, DPH, FRCP. Int J Epidemiol 2001;30:1184-92.
108. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. BMJ 2000;320:1240-3.
109. World Health Organization. Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013-2020. Geneva: WHO, 2013.
110. Brown JC, Winters-Stone K, Lee A, Schmitz KH. Cancer, physical activity, and exercise. Compr Physiol 2012;2:2775-809.
111. Trudeau F, Laurencelle L, Shephard RJ. Tracking of physical activity from childhood to adulthood. Med Sci Sports Exerc 2004;36:1937-43.
112. Craigie AM, Lake AA, Kelly SA, Adamson AJ, Mathers JC. Tracking of obesity-related behaviours from childhood to adulthood: a systematic review. Maturitas 2006;70:266-84.
113. Janssen I, Leblanc AG. Systematic review of the health benefits of physical activity and fittness in school-aged children and youth. Int J Behav Nutr Phys Act 2010;7:40.
114. Aarts MJ, Mathijssen JJ, Van Oers JA, Schuit AJ. Associations between environmental characteristics and active commuting to school among children: a cross-sectional study. Int J Behav Med 2013;20:538-55.
115. Rogol AD, Roemmich JN, Clark PA. Growth at puberty. J Adolesc Health 2002;31(6 Suppl):192-200.
116. Spear BA. Adolescent growth and development. J Am Diet Assoc 2002;102(3 Suppl):S23-9.
117. Aguilar Cordero MJ, Ortegón Piñero A, Mur Vilar N, et al. Physical activity programmes to reduce overweight and obesity in children and adolescents: a systematic review. Nutr Hosp 2014;30:727-40.
118. Keating SE, Machan EA, O'Connor HT, et al. Continuous exercise but not high intensity interval training improves fat distribution in overweight adults. J Obes Article 2014;2014:834865.
119. Asmussen E. Similarities and dissimilarities between static and dynamic exercise. Circ Res 1981;48 (6 Pt 2):I3-10.
120. Mitchell JH, Haskell W, Snell P, Van Camp SP. Task Force 8: classification of sports. J Am Coll Cardiol 2005;45:1364-7.
121. Team Physician Consensus Statement. Selected issues for the adolescent athlete and the team physician: a consensus statement. Med Sci Sports Exerc 2008;40:1997-2012.
122. Team Physician Consensus Statement. Selected issues for nutrition and the athlete: a team physician consensus statement. Med Sci Sports Exerc 2013;45:2378-86.
123. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. BMJ 2004;328:1519.
124. World Health Organization. Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic. Geneva: WHO; 1998.
125. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. BMJ 1998;316:1043-7.
126. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U; EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2009;16:121-37.
127. West R. Key performance indicators: findings from the Smoking Toolkit Study. http://www.smokinginengland.info.
128. Doxa. Abitudine al fumo in Italia, Indagine demoscopica effettuata per conto dell'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri. Maggio 2017.
129. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. Int J Cancer 2001;91:876-87.
130. Centers for Disease Control and Prevention; National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion; Office on Smoking and Health. How tobacco smoke causes disease: the biology and behavioral basis for smoking-attributable disease. A report of the Surgeon General. Atlanta, GA: CDC; 2010. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53017 [ultimo accesso 5 febbraio 2018].
131. He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK. Passive smoking and the risk of coronary heart disease – a meta-analysis of epidemiologic studies. N Engl J Med 1999;340:920-6.
132. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. BMJ 1997;315:973-80.
133. Joseph AM, Norman SM, Ferry LH, et al. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. N Engl J Med 1996;335:1792-8.
134. Windham GC, Eaton A, Hopkins B. Evidence for an association between environmental tobacco smoke exposure and birthweight: a meta-analysis and new data. Paediatr Perinat Epidemiol 1999;13:35-57.
135. Anderson HR, Cook DG. Passive smoking and sudden infant death syndrome: review of the epidemiological evidence. Thorax 1997;52:1003-9.
136. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. Circulation 2010;121:750-8.
137. Silagy C. Physician advice for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD000165.
138. Rice VH, Stead LF. Nursing interventions for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2001;(3):CD001188.
139. Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2002;(3):CD001292.
140. Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2002;(3):CD001007.
141. Invernizzi G, Nardini S, Bettoncelli G, et al. L'intervento del medico di medicina generale nel controllo del fumo; raccomandazioni per un approccio ottimale al paziente fumatore. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2002;17:55-70.
142. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The Fagerström test for nicotine dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. Br J Addict 1991;86:1119-27.
143. Stead LF, Perera R, Bullen C, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2012;(11):CD000146.
144. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2014;(1):CD000031.
145. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2012;(4):CD006103.
146. Pisinger C, Dossing M. A systematic review of health effects of electronic cigarettes. Prev Med 2014;69:248-60.
147. Bullen C, Howe C, Laugesen M, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. Lancet 2013;382:1629-37.
148. Dehghan M, Mente A, Zhang X, et al; Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study Investigators. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. Lancet 2017;390:2050-62.
149. Miller V, Mente A, Dehghan M, et al; Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study Investigators. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort study. Lancet 2017;390:2037-49.
150. Mente A, Dehghan M, Rangarajan S, et al; Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study Investigators. Association of dietary nutrients with blood lipids and blood pressure in 18 countries: a cross-sectional analysis from the PURE study. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:774-87.
151. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, et al. Association of bodyweight with to-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

tal mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. Lancet 2006;368:666-78.
152. Santini F, Busetto L, Cresci B, Sbraccia. SIO management algorithm for patients with overweight or obesity: consensus statement of the Italian Society for Obesity (SIO). Eat Weight Disord 2016;21:305-7.
153. Sharma AM, Kushner RF. A proposed clinical staging system for obesity. Int J Obes (Lond) 2009;33:289-95.
154. Zhi J, Melia AT, Guerciolini R, et al. Retrospective population-based analysis of the dose-response (fecal fat excretion) relationship of orlistat in normal and obese volunteers. Clin Pharmacol Ther 1994;56:82-5.
155. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. JAMA 1999;281:235-42.
156. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care 2004;27:155-61.
157. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. Endocr Rev 2012;33:187-215.
158. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. N Engl J Med 2015;373:11-22.
159. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al; NN8022-1922 Study Group. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE Diabetes randomized clinical trial. JAMA 2015;314:687-99.
160. Blackman A, Foster G, Zammit G, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. Int J Obes (Lond) 2016;40:1310-9.
161. Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al; NN8022-1923 Investigators. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. Int J Obes 2013;37:1443-51.
162. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee and Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:311-22.
163. Greenway FL, Whitehouse MJ, Guttadauria M, et al. Rational design of a combination medication for the treatment of obesity. Obesity (Silver Spring) 2009;17:30-9.
164. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al; COR-I Study Group. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2010;376:595-605.
165. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. Obesity (Silver Spring) 2011;19:110-20.
166. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). Obesity (Silver Spring) 2013;21:935-43.
167. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, et al. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2013;36):4022-9.
168. Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, et al. Effect of naltrexone-bupropion on major adverse cardiovascular events in overweight and obese patients with cardiovascular risk factors: a randomized clinical trial. JAMA 2016;315:990-1004.
169. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Obesity Expert Panel. Executive Summary: Guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society. Obesity (Silver Spring) 2014;22 Suppl 2:S5-39.
170. National Institute for Health and Clinical Excellence. Obesity: identification, assessment and management of overweight and obesity in children, young people and adults. NICE clinical guideline 189. November 2014.
171. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, et al; International Federation for Surgery of Obesity and Metabolic Disorders-European Chapter (IFSO-EC); European Association for the Study of Obesity (EASO); European Association for the Study of Obesity Obesity Management Task Force (EASO OMFT). Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. Obes Surg 2014;24:42-55.
172. Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle Malattie Metaboliche. Linee guida di chirurgia dell'obesità. Edizione 2016. SICOB 2016:1-82. https://www.sicob.org/00_materiali/linee_guida_2016.pdf [ultimo accesso 5 febbraio 2018].
173. Società Italiana dell'Obesità. Standard Italiani per la Cura dell'Obesità SIO-ADI 2016-2017. http://www.disturbialimentarionline.it/images/documenti_2017/Standard-SIO-ADI-2016.pdf [ultimo accesso 5 febbraio 2018].
174. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al; Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. N Engl J Med 2007;357:741-52.
175. Pontiroli, AE, Morabito A. Long-term prevention of mortality in morbid obesity through bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis of trials performed with gastric banding and gastric bypass. Ann Surg 2011;253:484-7.
176. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. Public Health Rep 1985;100:126-31.
177. World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: WHO; 2009.
178. World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health. Geneva: WHO; 2010.
179. US Public Health Service. Office of the Surgeon General. Physical Activity and Health: A Report of the Surgeon General. Atlanta. GA: US Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion,1996.
180. Karvonen J, Vuorimaa T. Heart rate and exercise intensity during sports activities. Practical application. Sports Med 1988;5:303-11.
181. Borg G. Physical performance and perceived exertion. Lund: Gleerup; 1962.
182. American College of Sports Medicine Position Stand. The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. Med Sci Sports Exerc 1998;30:975-91.
183. European Heart Failure Training Group. Experience from controlled trials of physical training in chronic heart failure: protocol and patients factors in effectiveness in the improvement in exercise tolerance. Eur Heart J 1998;19:466-75.
184. Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. Circulation 2007;115:3086-94.
185. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. N Engl J Med 2002;346:793-801.
186. Cornelis J, Beckers P, Taeymans J, Vrints C, Vissers D. Comparing exercise training modalities in heart failure: a systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol 2016;221:867-76.
187. Brzycki M. A practical approach to strength training. New York, NY: McGraw-Hill; 1998.
188. Williams MA, Haskell WL, Ades PA, et al. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Circulation 2007;116:572-84.
189. Piepoli MF, Conraads V, Corrà U, et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Eur J Heart Fail 2011;13:347-57.
190. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016;37:2129-200.
191. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. Lancet 2002;360:1347-60.
192. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. Br Med Bull 1994;50:272-98.
193. Devereux RB, Wachtell K, Gerdts E, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. JAMA 2004;292:2350-6.
194. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy and diabetes. J Nephrol 2008;21:566-9.
195. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in adults: diagnosis and management. Clinical guideline CG127. August 2011. https://www.nice.org.uk/guidance/cg127 [ultimo accesso 5 febbraio 2018].
196. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al; Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. N Engl J Med 2006;354:1685-97.
197. Luders S, Schrader J, Berger J, et al; PHARAO Study Group. The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

trial of the German Hypertension League. J Hypertens 2008;26:1487-96.
198. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet 1998;351:1755-62.
199. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. N Engl J Med 1999;340:677-84.
200. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007;370:829-40.
201. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancia G, Verdecchia P. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. J Hypertens 2011;29:1253-69.
202. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009;27:2121-58.
203. Zanchetti A, Mancia G. Longing for clinical excellence: a critical outlook into the NICE recommendations on hypertension management – is nice always good? J Hypertens 2012;30:660-8.
204. Mancia G, Parati G, Bilo G, et al. Ambulatory blood pressure values in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). Hypertension 2012;60:1400-6.
205. Frisoli TM, Schmieder RE, Grodzicki T, Messerli FH. Beyond salt: lifestyle modifications and blood pressure. Eur Heart J 2011;32:3081-7.
206. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. J Hypertens 2006;24:215-33.
207. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. Hypertension 2009;54:475-81.
208. Cushman WC, Cutler JA, Hanna E, et al. Prevention and Treatment of Hypertension Study (PATHS): effects of an alcohol treatment program on blood pressure. Arch Intern Med 1998;158:1197-207.
209. Romero R, Bonet J, de la Sierra A, Aguilera MT; Esopoh Study Investigators. Undiagnosed obesity in hypertension: clinical and therapeutic implications. Blood Press 2007;16:347-53.
210. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension 2003;42:878-84.
211. Fagard RH. Exercise therapy in hypertensive cardiovascular disease. Prog Cardiovasc Dis 2011;53:404-11.
212. Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Shapiro S. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. N Engl J Med 1985;313:1511-4.
213. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analyses. J Hypertens 2015;33:1321-41.
214. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analyses. J Hypertens 2015;33:195-211.
215. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009;338:b1665.
216. Turnbull F, Neal B, Algert C, et al; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Arch Intern Med 2005;165:1410-9.
217. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, et al; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. BMJ 2008;336:1121-3.
218. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. Am J Med 2009;122:290-300.
219. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. Hypertension 2010;55:399-407.
220. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther 2001;23:1296-310.
221. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. Lancet 1999;353:611-6.
222. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al; CONVINCE Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. JAMA 2003;289:2073-82.
223. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. JAMA 2003;290:2805-16.
224. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al; ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008;358:1547-59.
225. Parhofer KG. New approaches to address dyslipidemia. Curr Opin Lipidol 2017;28:452-7.
226. Chang Y, Robidoux J. Dyslipidemia management update. Curr Opin Pharmacol 2017;33:47-55.
227. Nielsen SF, Nordestgaard BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study. Eur Heart J 2016;37:908-16.
228. Kato ET, Cannon CP, Blazing MA, et al. Efficacy and safety of adding ezetimibe to statin therapy among women and men: insight from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). J Am Heart Assoc 2017;6:e006901.
229. Chaudhary R, Garg J, Shah N, Sumner A. PCSK9 inhibitors: a new era of lipid lowering therapy. World J Cardiol 2017;9:76-91.
230. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017;376:1713-22.
231. Schimdt AF, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas JP. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2017;4:CD011748.
232. Liu X, Men P, Wang Y, Zhai S, Zhao Z, Liu G. Efficacy and safety of lomitapide in hypercholesterolemia. Am J Cardiovasc Drugs 2017;17:299-309.
233. Ference BA, Cannon CP, Landmesser U, Lüscher TF, Catapano AL, Ray KK. Reduction of low density lipoprotein-cholesterol and cardiovascular events with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and statins: an analysis of FOURIER, SPIRE, and the Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Eur Heart J 2017 Aug 14 [Epub ahead of print].
234. Pirro M, Vetrani C, Bianchi C, Mannarino MR, Bernini F, Rivellese AA. Joint position statement on "Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia" of the Italian Society of Diabetology (SID) and of the Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA). Nutr Metab Cardiovasc Dis 2017;27:2-17.
235. Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. N Engl J Med 2014;371:1972-82.
236. Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, et al; Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group; Scottish Renal Registry. Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008-2010. JAMA 2015;313:37-44.
237. Groop PH, Thomas MC, Moran JL, et al; FinnDiane Study Group. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. Diabetes 2009;58:1651-8.
238. Lachin JM, Genuth S, Cleary P, Davis MD, Nathan DM; Diabetes Control and Complications Trial; Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. N Engl J Med 2000;342:381-9.
239. Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, et al; Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. JAMA 2015;313:45-53.
240. International Diabetes Federation. 2011 Guideline for Management of Post Meal Glucose in Diabetes. Brussels: IDF, 2011.
241. Associazione Medici Diabetologi (AMD); Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2016. www.standarditaliani.it.
242. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2017. Diabetes Care 2017;40(Suppl 1):S1-135.
243. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LMB, Peters AL. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2014;37:2034-54.
244. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2012;157:336-47.
245. Bell KJ, Toschi E, Steil GM, Wolpert HA. Optimized mealtime insulin dosing for fat and protein in type 1 diabetes: application of a model-based approach to derive insulin doses for open loop diabetes management. Diabetes Care 2016;39:1631-4.
246. Kmietowicz Z. Insulin pumps improve

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

control and reduce complications in children with type 1 diabetes. BMJ 2013;347:f5154.
247. Robertson RP, Davis C, Larsen J, Stratta R, Sutherland DE; American Diabetes Association. Pancreas and islet transplantation in type 1 diabetes. Diabetes Care 2006;29:935.
248. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339:229-34.
249. Bruno G, Merletti F, Boffetta P, et al. Impact of glycaemic control, hypertension and insulin treatment on general and cause-specific mortality: an Italian population-based cohort of type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1999;42:297-301.
250. Brun E, Nelson RG, Bennett PH, et al; Verona Diabetes Study. Diabetes duration and cause-specific mortality in the Verona Diabetes Study. Diabetes Care 2000;23:1119-23.
251. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, et al. The Verona Diabetes Study: a population-based survey on known diabetes mellitus prevalence and 5-year all-cause mortality. Diabetologia 1995;38:318-25.
252. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003;348:383-93.
253. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:580-91.
254. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-53.
255. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545-59.
256. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;360:129-39.
257. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-72.
258. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1565-76.
259. Gerstein HC, Miller ME, Ismail-Beigi F, et al; ACCORD Study Group. Effects of intensive glycaemic control on ischaemic heart disease: analysis of data from the randomised, controlled ACCORD trial. Lancet 2014;384:1936-41.
260. Hayward RA, Reaven PD, Emanuele NV; VADT Investigators. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:978.
261. Incalzi RA, Ferrara N, Maggi S, et al; Società Italiana di Gerontologia e Geriatria; Società Italiana di Diabetologia; Società Italiana di Gerontologia e Geriatria. 2017 Position statement SID-SIGG: Personalizzazione del trattamento dell'iperglicemia nell'anziano con diabete tipo 2. http://www.siditalia.it/news/1502-05-04-2017-position-statement-sid-sigg-personalizzazione-del-trattamento-dell-iperglicemia-nell-anziano-con-diabete-tipo-2 [ultimo accesso 5 febbraio 2018].
262. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001;344:1343-50.
263. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393-403.
264. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al; Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. N Engl J Med 2013;369:145-54.
265. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998;352:854-65.
266. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. JAMA 2003;290:486-94.
267. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, et al; Thiazolidinediones Or Sulfonylureas Cardiovascular Accidents Intervention Trial (TOSCA.IT) Study Group; Italian Diabetes Society. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:887-97.
268. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007;356:2457-71.
269. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet 2005;366:1279-89.
270. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al; IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2016;374:1321-31.
271. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al; ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med 2012;367:319-28.
272. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al; DEVOTE Study Group. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017;377:723-32.
273. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, et al; ACE Study Group, Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:877-86.
274. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013;369:1317-26.
275. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2013;369:1327-35.
276. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:232-42.
277. Li L, Li S, Deng K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. BMJ 2016;352:i610.
278. Toh S, Hampp C, Reichman ME, et al. Risk for hospitalized heart failure among new users of saxagliptin, sitagliptin, and other antihyperglycemic drugs: a retrospective cohort study. Ann Intern Med 2016;164:705-14.
279. Filion KB, Azoulay L, Platt RW, et al; CNODES Investigators. A multicenter observational study of incretin based drugs and heart failure. N Engl J Med 2016;374:1145-54.
280. Fadini GP, Avogaro A, Degli Esposti L, et al; OsMed Health-DB Network. Risk of hospitalization for heart failure in patients with type 2 diabetes newly treated with DPP-4 inhibitors or other oral glucose-lowering medications: a retrospective registry study on 127,555 patients from the Nationwide OsMed Health-DB Database. Eur Heart J 2015;36:2454-62.
281. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28.
282. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:323-34.
283. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al; EMPA-REG OUTCOME Trial Investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. Eur Heart J 2016;37:1526-34.
284. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017;377:644-57.
285. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. N Engl J Med 2015;373:2247-57.
286. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:1834-44.
287. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017;377:1228-39.
288. Bonora E, Bossi A, Bruttomesso D, et al. 2016 Position statement SID: Farmaci ipoglicemizzanti, malattie cardiovascolari e renali. http://www.siditalia.it/news/1229-26-07-2016-position-statement-sid-farmaci-ipoglicemizzanti-malattie-cardiovascolari-e-renali [ultimo accesso 5 febbraio 2018].
289. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. Circulation 2005;111:3481-8.
290. Libby P. The molecular mechanisms of the thrombotic complications of atherosclerosis. J Intern Med 2008;263:517-27.
291. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2018;39:119-77.
292. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013;61:e78-140.
293. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;64:e139-228.
294. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016;37:267-315.
295. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet 2009;373:1849-60.
296. Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM, et al. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. J Am Coll Cardiol 2014;64:319-27.
297. Volpe M, Abrignani MG, Borghi C, et al. La terapia con aspirina nella prevenzione cardiovascolare primaria. Documento di consenso intersocietario italiano. G Ital Cardiol 2014;15:442-51.
298. Volpe M, Battistoni A, Gallo G, Coluccia R, De Caterina R. Aspirin and the primary prevention of cardiovascular diseases: an approach based on individualized, integrated estimation of risk. High Blood Press Cardiovasc Prev 2017;24:331-9.
299. Società Italiana di Prevenzione Cardiovascolare. Aspirina in prevenzione primaria: un nuovo obiettivo dopo 120 anni? http://www.siprec.it/download/2017-asa-in-prevenzione-primaria/?wpdmdl=1594 [ultimo accesso 5 febbraio 2018].
300. Sutcliffe P, Connock M, Gurung T, et al. Aspirin for prophylactic use in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: a systematic review and overview of reviews. Health Technol Assess 2013;17:1-253.
301. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141:e637S-68S.
302. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2014. Diabetes Care 2014;37 Suppl 1:S14-80.
303. Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Circulation 2015;132:691-718.
304. JBS3 Board. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). Heart 2014;100 Suppl 2:ii1-67.
305. Bibbins-Domingo K. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med 2016;164:836-45.
306. Thun MJ, Jacobs EJ, Patrono C. The role of aspirin in cancer prevention. Nat Rev Clin Oncol 2012;9:259-67.
307. Patrignani P, Patrono C. Aspirin and cancer. J Am Coll Cardiol 2016;68:967-76.
308. Patrono C. The multifaceted clinical readouts of platelet inhibition by low-dose aspirin. J Am Coll Cardiol 2015;66:74-85.
309. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. Circulation 2002;106:388-91.
310. Patrono C, Coller B, Dalen JE, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. Chest 2001;119(1 Suppl):39S-63S.
311. Cleland JG, John J, Houghton T. Does aspirin attenuate the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension or heart failure? Curr Opin Nephrol Hypertens 2001;10:625-31.
312. Borghi C, Omboni S, Novo S, Vinereanu D, Ambrosio G, Ambrosioni E. Early treatment with zofenopril and ramipril in combination with acetyl salicylic acid in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: results of a 5-year follow-up of patients of the SMILE-4 study. J Cardiovasc Pharmacol 2017;69:298-304.
313. Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. Eur Heart J 2016;37:1133-42.
314. Hozawa A. Attributable fractions of risk factors for cardiovascular diseases. J Epidemiol 2011;21:81-6.
315. Banegas JR, López-García E, Dallongeville J, et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. Eur Heart J 2011;32:2143-52.
316. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. Circulation 2009;120:1598-605.
317. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. BMJ 2008;336:1114-7.
318. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO; 2003.
319. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. Eur Heart J 2013;34:2940-8.
320. Hamdidouche I, Jullien V, Boutouyrie P, Billaud E, Azizi M, Laurent S. Drug adherence in hypertension: from methodological issues to cardiovascular outcomes. J Hypertens 2017;35:1133-44.
321. Cheng JW, Kalis MM, Feifer S. Patient-reported adherence to guidelines of the Sixth Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Pharmacotherapy 2001;21:828-41.
322. Benner JS, Chapman RH, Petrilla AA, Tang SS, Rosenberg N, Schwartz JS. Association between prescription burden and medication adherence in patients initiating antihypertensive and lipid-lowering therapy. Am J Health Syst Pharm 2009;66:1471-7.
323. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am J Med 2007;120:713-9.
324. Brixner DI, Jackson KC 2nd, Sheng X, Nelson RE, Keskinaslan A. Assessment of adherence, persistence, and costs among valsartan and hydrochlorothiazide retrospective cohorts in free-and fixed-dose combinations. Curr Med Res Opin 2008;24:2597-607.
325. Dickson M, Plauschinat CA. Racial differences in medication compliance and health care utilization among hypertensive Medicaid recipients: fixed-dose vs free-combination treatment. Ethn Dis 2008;18:204-9.
326. Dickson M, Plauschinat CA. Compliance with antihypertensive therapy in the elderly: a comparison of fixed-dose combination amlodipine/benazepril versus component-based free-combination therapy. Am J Cardiovasc Drugs 2008;8:45-50.
327. Gerbino PP, Shoheiber O. Adherence patterns among patients treated with fixed-dose combination versus separate antihypertensive agents. Am J Health Syst Pharm 2007;64:1279-83.
328. Hess G. Medication utilization patterns and hypertension-related expenditures among patients who were switched from fixed-dose to free-combination antihypertensive therapy. P T. 2008;33:652-66.
329. Taylor AA, Shoheiber O. Adherence to antihypertensive therapy with fixed-dose amlodipine besylate/benazepril HCl versus comparable component-based therapy. Congest Heart Fail 2003;9:324-32.
330. Thom S, Poulter N, Field J, et al; UMPIRE Collaborative Group. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. JAMA 2013;310:918-29.
331. Sherrill B, Halpern M, Khan S, Zhang J, Panjabi S. Single-pill vs free-equivalent combination therapies for hypertension: a meta-analysis of health care costs and adherence. J Clin Hypertens (Greenwich) 2011;13:898-909.
332. Malesker MA, Hilleman DE. Comparison of amlodipine/valsartan fixed-dose combination therapy and conventional therapy. Manag Care 2010;19:36-42.
333. Barron JJ, Daniel G, Makin C, Preblick R, Lau H. Treatment modifications and resource use for fixed-dose vs separate-agent antihypertensive regimens. Drug Benefit Trends 2008;20:226-47.
334. Volpe M, Agabiti Rosei E, Ambrosioni E, et al; Italian Society of Hypertension. 2012 consensus document of the Italian Society of Hypertension (SIIA): strategies to improve blood pressure control in Italy: from global cardiovascular risk stratification to combination therapy. High Blood Press Cardiovasc Prev 2013;20:45-52.
335. Shah BM, Hajjar ER. Polypharmacy, adverse drug reactions, and geriatric syndromes. Clin Geriatr Med 2012;28:173-86.
336. Società Italiana di Farmacologia. Quaderni della SIF, Anno XIII n.42 - Gennaio 2017.
337. Volpe M, Degli Esposti L, Romeo F, et al. Il ruolo dell'aderenza al trattamento farmacologico nella terapia cronica delle malattie cardiovascolari: documento intersocietario di consenso. G Ital Cardiol 2014;15(10 Suppl 1):3S-10S.
338. Bramlage P, Sims H, Minguet J, Ferrero C. The polypill: an effective approach to increasing adherence and reducing cardiovascular event risk. Eur J Prev Cardiol 2017;24:297-310.
339. Cimmaruta D, Lombardi N, Borghi C, Rosano G, Rossi F, Mugelli A. Polypill, hypertension and medication adherence: the solution strategy? Int J Cardiol 2018;252:181-6.
340. Yusuf S, Pais P, Afzal R, et al; Indian Polycap Study (TIPS). Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. Lancet 2009;373:1341-51.
341. Malekzadeh F, Marshall T, Pourshams A,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

et al. A pilot double-blind randomised placebo-controlled trial of the effects of fixed-dose combination therapy ("polypill") on cardiovascular risk factors. Int J Clin Pract 2010;64:1220-7.
342. Rodgers A, Patel A, Berwanger O, et al; PILL Collaborative Group. An international randomised placebo-controlled trial of a four-component combination pill ("polypill") in people with raised cardiovascular risk. PLoS One 2011;6:e19857.
343. Wald DS, Morris JK, Wald NJ. Randomized polypill crossover trial in people aged 50 and over. PLoS One 2012;7:e41297.
344. Yusuf S, Pais P, Sigamani A, et al. Comparison of risk factor reduction and tolerability of a full-dose polypill (with potassium) versus low-dose polypill (polycap) in individuals at high risk of cardiovascular diseases: the Second Indian Polycap Study (TIPS-2) Investigators. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2012;5:463-71.
345. Castellano JM, Sanz G, Penalvo JL, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. J Am Coll Cardiol 2014;64:2071-82.
346. Selak V, Elley CR, Bullen C, et al. Effect of fixed dose combination treatment on adherence and risk factor control among patients at high risk of cardiovascular disease: randomised controlled trial in primary care. BMJ 2014;348:g3318.
347. Lafeber M, Grobbee DE, Schrover IM, et al. Comparison of a morning polypill, evening polypill and individual pills on LDL-cholesterol, ambulatory blood pressure and adherence in high-risk patients: a randomized crossover trial. Int J Cardiol 2015;181:193-9.
348. Patel A, Cass A, Peiris D, et al; Kanyini Guidelines Adherence with the Polypill (Kanyini GAP) Collaboration. A pragmatic randomized trial of a polypill-based strategy to improve use of indicated preventive treatments in people at high cardiovascular disease risk. Eur J Prev Cardiol 2015;22:920-30.
349. Chow CK, Thakkar J, Bennett A, et al. Quarter-dose quadruple combination therapy for initial treatment of hypertension: placebo-controlled, crossover, randomised trial and systematic review. Lancet 2017;389:1035-42.
350. Selak V, Bullen C, Stepien S, et al. Do polypills lead to neglect of lifestyle risk factors? Findings from an individual participant data meta-analysis among 3140 patients at high risk of cardiovascular disease. Eur J Prev Cardiol 2016;23:1393-400.
351. Gasparini R, Amicizia D, Lai PL, Panatto D. Clinical and socioeconomic impact of seasonal and pandemic influenza in adults and the elderly. Hum Vaccin Immunother 2012;8:21-8.
352. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. JAMA 2004;292:1333-40.
353. Smith NM, Bresee JS, Shay DK, Uyeki TM, Cox NJ, Strikas RA; Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2006;55:1-42.
354. Smith SA, Poland GA. Use of influenza and pneumococcal vaccines in people with diabetes. Diabetes Care 2000;23:95-108.
355. Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza, raccomandazioni per la stagione 2017-2018. http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=3037 [ultimo accesso 5 febbraio 2018].
356. Glezen WP, Decker M, Perrotta DM. Survey of underlying conditions of persons hospitalized with acute respiratory disease during influenza epidemics in Houston, 1978-1981. Am Rev Respir Dis 1987;136:550-5.
357. Reichert TA, Simonsen L, Sharma A, Pardo SA, Fedson DS, Miller MA. Influenza and the winter increase in mortality in the United States, 1959-1999. Am J Epidemiol 2004;160:492-502.
358. Fleming DM, Cross KW, Pannell RS. Influenza and its relationship to circulatory disorders. Epidemiol Infect 2005;133:255-62.
359. Mackenbach JP, Kunst AE, Looman CW. Seasonal variation in mortality in The Netherlands. J Epidemiol Community Health 1992;46:261-5.
360. Naghavi M, Wyde P, Litovsky S, et al. Influenza infection exerts prominent inflammatory and thrombotic effects on the atherosclerotic plaques of apolipoprotein E-deficient mice. Circulation 2003;107:762-8.
361. Haidari M, Wyde PR, Litovsky S, et al. Influenza virus directly infects, inflames, and resides in the arteries of atherosclerotic and normal mice. Atherosclerosis 2010;208:90-6.
362. Van Lenten BJ, Wagner AC, Nayak DP, Hama S, Navab M, Fogelman AM. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza A infection. Circulation 2001;103:2283-8.
363. Gurevich VS, Pleskov VM, Levaya MV. Autoimmune nature of influenza atherogenicity. Ann N Y Acad Sci 2005;1050:410-6.
364. Madjid M, Aboshady I, Awan I, Litovsky S, Casscells SW. Influenza and cardiovascular disease: is there a causal relationship? Tex Heart Inst J 2004;31:4-13.
365. Spencer FA, Goldberg RJ, Becker RC, Gore JM. Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the second National Registry of Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol 1998;31:1226-33.
366. Clayton TC, Capps NE, Stephens NG, Wedzicha JA, Meade TW. Recent respiratory infection and the risk of myocardial infarction. Heart 2005;91:1601-2.
367. Mattila KJ. Viral and bacterial infections in patients with acute myocardial infarction. J Intern Med 1989;225:293-6.
368. Meier CR, Jick SS, Derby LE, Vasilakis C, Jick H. Acute respiratory-tract infections and risk of first-time acute myocardial infarction. Lancet 1998;351:1467-71.
369. Clayton TC, Thompson M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of cardiovascular disease: case-control study through a general practice database. Eur Heart J 2008;29:96-103.
370. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. N Engl J Med 2004;351:2611-8.
371. LeBras MH, Barry AR. Influenza vaccination for secondary prevention of cardiovascular events: a systematic review. Can J Hosp Pharm 2017;70:27-34.
372. Ministero della Salute. Influenza. http://www.salute.gov.it/portale/influenza/dettaglioContenutiInfluenza.jsp?lingua=italiano&id=679&area=influenza&menu=vuoto [ultimo accesso 5 febbraio 2018].
373. Kyaw MH, Rose CE Jr, Fry AM, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. J Infect Dis 2005;192:377-86.
374. Ren S, Newby D, Li SC, et al. Effect of the adult pneumococcal polysaccharide vaccine on cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. Open Heart 2015;2:e000247.
375. Corrales-Medina VF, Suh KN, Rose G, et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. PLoS Med 2011;8:e1001048.
376. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodriguez-Blanco T, et al. Clinical effectiveness of pneumococcal vaccination against acute myocardial infarction and stroke in people over 60 years: the CAPAMIS study, one-year follow-up. BMC Public Health 2012;12:222.
377. Lamontagne F, Garant MP, Carvalho JC, Lanthier L, Smieja M, Pilon D. Pneumococcal vaccination and risk of myocardial infarction. CMAJ 2008;179:773-7.
378. Hung IF, Leung AY, Chu DW, et al. Prevention of acute myocardial infarction and stroke among elderly persons by dual pneumococcal and influenza vaccination: a prospective cohort study. Clin Infect Dis 2010;51:1007-16.
379. Eurich DT, Johnstone JJ, Minhas-Sandhu JK, Marrie TJ, Majumdar SR. Pneumococcal vaccination and risk of acute coronary syndromes in patients with pneumonia: population-based cohort study. Heart 2012;98:1072-7.
380. Bonten M, Bolkenbaas M, Huijts S, et al. Community Acquired Pneumonia Immunisation Trial in Adults (CAPITA) [abstract]. Pneumonia 2014;3:9.
381. Volpi A, Gross G, Hercogova J, Johnson RW. Current management of herpes zoster. The European view. Am J Clin Dermatol 2005;6:317-25.
382. Yang YW, Chen YH, Wang KH, Lin HW. Risk of herpes zoster among patients with chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. CMAJ 2011;183:E275-80.
383. Coplan PM, Schmader K, Nikas A, et al. Development of a measure of the burden of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia for prevention trials: adaptation of the brief pain inventory. J Pain 2004;5:344-56.
384. Johnson RW, Rice ASC. Postherpetic neuralgia. N Engl J Med 2014;371:1526-33.
385. Cunningham AL, Breuer J, Dwyer DE, et al. The prevention and management of herpes zoster. Med J Aust 2008;188:171-6.
386. Levi M, Bellini I, Capecchi L, et al. The burden of disease of Herpes Zoster in Tuscany. A retrospective search of hospital discharge records, 2002-2012. Hum Vaccin Immunother 2015;11:185-91.
387. Kang JH, Ho JD, Chen YH, Lin HC. Increased risk of stroke after a Herpes Zoster attack: a population-based follow-up study. Stroke 2009;40:3443-8.
388. Lin HC, Chien CW, Ho JD. Herpes zoster ophthalmicus and the risk of stroke: a population-based follow-up study. Neurology 2010;74:792-7.
389. Sreenivasan N, Basit S, Wohlfarth J, et al. The short- and long-term risk of stroke after herpes zoster – a nationwide population-based cohort study. PLoS One 2013;8:e69156.
390. Breuer J, Pacou M, Gauthier A, Brown MM. Herpes zoster as a risk factor for stroke and TIA: a retrospective cohort study in the UK. Neurology 2014;82:206-12.
391. Langan SM, Minassian C, Smeeth L, Thomas SL. Risk of stroke following herpes zoster: a self-controlled case-series study. Clin Infect Dis 2014;58:1497-503.
392. Marra F, Ruckenstein J, Richardson K. A meta-analysis of stroke risk following herpes zoster infection. BMC Infect Dis 2017;17:198.
393. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al; Shingles Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med 2005;352:2271-84.
394. Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW Jr, et al. Efficacy, safety and tolerability of herpes

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

zoster vaccine in persons aged 50-59 years. Clin Infect Dis 2012;54:922-8.
395. Bona G, Prodam F, Ricotti R. Obesità in età evolutiva: news and update dal 2013 al 2015. Prospettive in Pediatria 2015;45:115-22.
396. Loria CM, Liu K, Lewis CE, et al. Early adult risk factor levels and subsequent coronary artery calcification: the CARDIA Study. J Am Coll Cardiol 2007;49:2013-20.
397. Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. JAMA 2003;290:2277-83.
398. Franks PW Franks PW, Hanson RL, et al. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. N Engl J Med 2010;362:485-93.
399. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2014;384:766-81.
400. Schwimmer JB, Pardee PE, Lavine JE, Blumkin AK, Cook S. Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. Circulation 2008;118:277-83.
401. August CP, Caprio S, Fennoy I, et al; Endocrine Society. Prevention and treatment of pediatric obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline based on expert opinion. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:4576-99.
402. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics 2004;114:555-76.
403. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. Pediatrics 2011;128 Suppl 5:S213-56.
404. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. Circulation 2006;114:2710-38.
405. Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale. Allarme obesità – Combattiamola in 10 mosse. https://www.sipps.it/allarme-obesita-combattiamola-in-10-mosse [ultimo accesso 5 febbraio 2018].
406. Kovács E, Siani A, Konstabel K, et al; IDEFICS consortium. Adherence to the obesity-related lifestyle intervention targets in the IDEFICS study. Int J Obes (Lond) 2014;38 Suppl 2:S144-51.
407. Agostoni C, Braegger C, Decsi T, et al; ESPGHAN Committee on Nutrition. Role of dietary factors and food habits in the development of childhood obesity: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011;52:662-9.
408. Tognon G, Hebestreit A, Lanfer A, et al. Mediterranean diet, overweight and body composition in children from eight European countries: cross-sectional and prospective results from the IDEFICS study. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2014;24:205-13.
409. Kelley GA, Kelley KS, Pate RR. Effects of exercise on BMI z-score in overweight and obese children and adolescents: a systematic review with meta-analysis. BMC Pediatr 2014;14:225.
410. Li JS, Barnett TA, Goodman E, Wasserman RC, Kemper AR; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. Approaches to the prevention and management of childhood obesity: the role of social networks and the use of social media and related electronic technologies: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2013;127:260-7.
411. Reid Chassiakos YL, Radesky J, Christakis D, Moreno MA, Cross C. Children and adolescents and digital media. Pediatrics 2016;138:e20162593.
412. Giordano A, Rozzini R, Trabucchi M. La fragilità nell'anziano: una prospettiva clinica. G Gerontol 2007;55:2-6.
413. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. J Am Geriatr Soc 2006;54:991-1001.
414. Sergi G, Veronese N, Fontana L, et al. Pre-frailty and risk of cardiovascular disease in elderly men and women: the Pro.V.A. study. J Am Coll Cardiol 2015;65:976-83.
415. Cutler JA, Sorlie PD, Wolz M, Thom T, Fileds LE, Roccella EJ. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988-1994 and 1999-2004. Hypertension 2008;52:818-27.
416. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; 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.
417. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension 2017 Nov 13 [Epub ahead of print].
418. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008;358:1887-98.
419. Benetos A, Bulpitt CJ, Petrovic M, et al. An expert opinion from the European Society of Hypertension-European Union Geriatric Medicine Society Working Group on the management of hypertension in very old, frail subjects. Hypertension 2016;67:820-5.
420. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al; SPRINT Research Group. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥75 years: a randomized clinical trial. JAMA 2016;315:2673-82.
421. Warwick J, Falaschetti E, Rockwood K, et al. No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the HYpertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo-controlled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over. BMC Med 2015;13:78.
422. Beckett N, Peters R, Leonetti G, et al; HYVET Study Group. Subgroup and per-protocol analyses from the Hypertension in the Very Elderly Trial. J Hypertens 2014;32:1478-87.
423. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004;27:1047-53.
424. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;63(25 Pt B):2889-934.
425. Szadkowska I, Stanczyk A, Aronow WS, et al. Statin therapy in the elderly: a review. Arch Gerontol Geriatr 2010;50:114-8.
426. Bertolotti M, Franchi C, Rocchi MB, et al; REPOSI Investigators. Prevalence and determinants of the use of lipid-lowering agents in a population of older hospitalized patients: the findings from the REPOSI (REgistro POliterapie Società Italiana di Medicina Interna) Study. Drugs Aging 2017;34:311-9.
427. 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.
428. Strandberg TE, Kolehmainen L, Vuorio A. Evaluation and treatment of older patients with hypercholesterolemia: a clinical review. JAMA 2014;312:1136-44.
429. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2015;385:117-71.
430. Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC). La prevenzione cardiovascolare personalizzata, 2016. http://www.siprec.it/download/2016-la-prevenzione-cardiovascolare-personalizzata/?wpdmdl=956 [ultimo accesso 5 febbraio 2018].
431. Charchar FJ, Bloomer LD, Barnes TA, et al. Inheritance of coronary artery disease in men: an analysis of the role of the Y chromosome. Lancet 2012;379:915-22.
432. Lakshman R, Forouhi NG, Sharp SJ, et al. Early age at menarche associated with cardiovascular disease and mortality. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:4953-60.
433. Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC). La prevenzione dell'infarto del miocardio nella donna, 2009. http://www.sciencepromotion.it/wp-content/uploads/2016/08/Doc_Prevenzione-infarto-miocardio-donna.pdf [ultimo accesso 5 febbraio 2018].
434. Heida KY, Franx A, van Rijn BB, et al. Earlier age of onset of chronic hypertension and type 2 diabetes mellitus after a hypertensive disorder of pregnancy or gestational diabetes mellitus. Hypertension 2015;66:1116-22.
435. Kharazmi E, Dossus L, Rohrmann S, Kaaks R. Pregnancy loss and risk of cardiovascular disease: a prospective population-based cohort study (EPIC-Heidelberg). Heart 2011;97:49-54.
436. Sumner JA, Kubzansky LD, Elkind MS, et al. Trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms predict onset of cardiovascular events in women. Circulation 2015;132:251-9.
437. Modesti PA. Ethnicity: new challenge for cardiovascular prevention in Europe. Hypertension 2015;66:464-5.
438. Mirisola C. Il primo studio sistematico sul-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 00:50:53

la salute degli immigrati in Italia. Epidemiol Prev 2017;41(Suppl 1):4.
439. Modesti PA, Perticone F, Parati G, Agabiti Rosei E, Prisco D. Chronic disease in the ethnic minority and migrant groups: time for a paradigm shift in Europe. Intern Emerg Med 2016;11:295-7.
440. Crialesi R, Quattrociocchi L. Le indagini ISTAT per l'analisi della salute della popolazione immigrata. Epidemiol Prev 2017;41(Suppl 1):7-10.
441. Fedeli U, Ferroni E, Pigato M, Avossa F, Saugo M. Causes of mortality across different immigrant groups in Northeastern Italy. PeerJ 2015;3:e975.
442. Fedeli U, Pigato M, Avossa F, et al. Large variations in stroke hospitalization rates across immigrant groups in Italy. J Neurol 2016;263:449-54.
443. Fedeli U, Cestari L, Ferroni E, Avossa F, Saugo M, Modesti PA. Ethnic inequalities in acute myocardial infarction hospitalization rates among young and middle-aged adults in Northern Italy: high risk for South Asians. Intern Emerg Med 2017 Feb 7 [Epub ahead of print].
444. Modesti PA, Reboldi G, Cappuccio FP, et al; ESH Working Group on CV Risk in Low Resource Settings. Panethnic differences in blood pressure in Europe: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2016;11:e0147601.
445. Modesti PA, Han Y, Jing Y, et al. Disegno e modalità di realizzazione dello studio CHIP (CHinese In Prato). Epidemiol Prev 2014;38:357-63.
446. Modesti PA, Calabrese M, Perruolo E, et al. Sleep history and hypertension burden in first-generation Chinese migrants settled in Italy: the CHIinese In Prato cross-sectional survey. Medicine (Baltimore) 2016;95:e3229.
447. Modesti PA, Calabrese M, Marzotti I, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among Chinese first-generation migrants and Italians in Prato, Italy: the CHIP study. Int J Hypertens 2017;2017:6402085.
448. Modesti PA, Colella A, Zhao D. Atrial fibrillation in first generation Chinese migrants living in Europe: a proof of concept study. Int J Cardiol 2016;215:269-72.
449. Petrelli A, Di Napoli A, Rossi A, Spizzichino D, Costanzo G, Perez M. Sovrappeso e obesità nella popolazione immigrata adulta residente in Italia. Epidemiol Prev 2017;41(Suppl 1):26-32.
450. Meeks KA, Freitas-Da-Silva D, Adeyemo A, et al. Disparities in type 2 diabetes prevalence among ethnic minority groups resident in Europe: a systematic review and meta-analysis. Intern Emerg Med 2016;11:327-40.
451. Unwin N, Harland J, White M, et al. Body mass index, waist circumference, waist-hip ratio, and glucose intolerance in Chinese and Europid adults in Newcastle, UK. J Epidemiol Community Health 1997;51:160-6.
452. Modesti PA, Calabrese M, Malandrino D, Colella A, Galanti G, Zhao D. New findings on type 2 diabetes in first-generation Chinese migrants settled in Italy: Chinese in Prato (CHIP) cross-sectional survey. Diabetes Metab Res Rev 2017;33:e2835.
453. Modesti PA, Castellani S, Calabrese M, Malandrino D, Zhao D. Comparison of type 2 diabetes prevalence in Chinese migrants vs Caucasians and new perspectives for screening of cerebrovascular disease in Chinese: a proof of concept study. Diabetes Res Clin Pract 2017;130:196-203.
454. Modesti PA, Galanti G, Calà P, Calabrese M. Lifestyle interventions in preventing new type 2 diabetes in Asian populations. Intern Emerg Med 2015;11:375-84.