- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

Linee guida europee 2016 sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica

Sesta Task Force congiunta della Società Europea di Cardiologia e di altre Società sulla Prevenzione delle Malattie Cardiovascolari nella Pratica Clinica (costituita da rappresentanti di 10 società e da esperti invitati)

redatte con il contributo straordinario dell'Associazione Europea per la Prevenzione e Riabilitazione Cardiovascolare (EACPR)

Autori/Membri della Task Force

Massimo F. Piepoli (Chairperson) (Italia), Arno W. Hoes (Co-Chairperson) (Olanda), Stefan Agewall (Norvegia)[1], Christian Albus (Germania)[9], Carlos Brotons (Spagna)[10], Alberico L. Catapano (Italia)[3], Marie-Therese Cooney (Irlanda)[1], Ugo Corrà (Italia)[1], Bernard Cosyns (Belgio)[1], Christi Deaton (UK)[1], Ian Graham (Irlanda)[1], Michael Stephen Hall (UK)[7], F.D. Richard Hobbs (UK)[10], Maja-Lisa Løchen (Norvegia)[1], Herbert Löllgen (Germania)[8], Pedro Marques-Vidal (Svizzera)[1], Joep Perk (Svezia)[1], Eva Prescott (Danimarca)[1], Josep Redon (Spagna)[5], Dimitrios J. Richter (Grecia)[1], Naveed Sattar (UK)[2], Yvo Smulders (Olanda)[1], Monica Tiberi (Italia)[1], H. Bart van der Worp (Olanda)[6], Ineke van Dis (Olanda)[4], W.M. Monique Verschuren (Olanda)[1]

con il contributo di: Simone Binno (Italia)

Revisori del Documento

Guy De Backer (Coordinatore CPG) (Belgio), Marco Roffi (Coordinatore CPG) (Svizzera), Victor Aboyans (Francia)[1], Norbert Bachl (Austria)[8], Héctor Bueno (Spagna)[1], Scipione Carerj (Italia)[1], Leslie Cho (USA)[1], John Cox (Irlanda)[10], Johan De Sutter (Belgio)[1], Günther Egidi (Germania)[1], Miles Fisher (UK)[2], Donna Fitzsimons (UK)[1], Oscar H. Franco (Olanda)[1], Maxime Guenoun (Francia)[1], Catriona Jennings (UK)[1], Borut Jug (Slovenia)[4], Paulus Kirchhof (UK/Germania)[1], Kornelia Kotseva (UK)[1], Gregory Y.H. Lip (UK)[1], François Mach (Svizzera)[1], Giuseppe Mancia (Italia)[5], Franz Martin Bermudo (Spagna)[7], Alessandro Mezzani (Italia)[1], Alexander Niessner (Austria)[1], Piotr Ponikowski (Polonia)[1], Bernhard Rauch (Germania)[1], Lars Rydén (Svezia)[1], Adrienne Stauder (Ungheria)[9], Guillaume Turc (Francia)[6], Olov Wiklund (Svezia)[3], Stephan Windecker (Svizzera)[1], Jose Luis Zamorano (Spagna)[1]

Società

[1]European Society of Cardiology (ESC), [2]European Association for the Study of Diabetes (EASD), [3]European Atherosclerosis Society (EAS), [4]European Heart Network (EHN), [5]European Society of Hypertension (ESH), [6]European Stroke Organisation (ESO), [7]International Diabetes Federation European Region (IDF Europe), [8]International Federation of Sport Medicine (FIMS), [9]International Society of Behavioural Medicine (ISBM), [10]WONCA Europe

G Ital Cardiol 2017;18(7-8):547-612

Parole chiave. Alimentazione; Attività fisica; Contesti clinici; Cure primarie; Diabete; Fattori psicosociali; Fumo; Gestione del rischio; Linee guida; Lipidi; Popolazione; Pressione arteriosa; Prevenzione; Riabilitazione; Stakeholder; Stile di vita sano; Valutazione del rischio.

© 2016 ESC

Tradotto da 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. Eur Heart J 2016;37:2315-81.

Organismi dell'ESC che hanno partecipato alla stesura di questo documento:

Associazioni: European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Heart Failure Association (HFA).

Comitati: Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions, Council for Cardiology Practice, Council on Cardiovascular Primary Care.

Gruppi di Lavoro: Cardiovascular Pharmacotherapy.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

1. Cos'è la prevenzione delle malattie cardiovascolari? 549
1.1 Definizione e razionale 549
1.2 Elaborazione delle linee guida della Sesta Task Force congiunta 550
1.3 Costo-efficacia della prevenzione 550
2. Chi può trarre beneficio dagli interventi preventivi? Quando e come valutare il rischio e definire le priorità. . . . 551
2.1 Stima del rischio cardiovascolare globale 551
2.2 Quando valutare il rischio cardiovascolare globale? . . . 552
2.3 Come stimare il rischio cardiovascolare globale? 553
2.3.1 Rischio cardiovascolare a 10 anni 553
2.3.2 L'età in funzione del rischio cardiovascolare 556
2.3.3 Stima del rischio cardiovascolare a 10 anni vs *lifetime* 556
2.3.4 Paesi a basso rischio e paesi a rischio elevato o molto elevato 559
2.3.4.1 Che cosa si intende per paesi a basso rischio? 559
2.3.4.2 Che cosa si intende per paesi ad alto o altissimo rischio? 560
2.3.5 Come si utilizzano le carte per la stima del rischio 560
2.3.6 Fattori che possono influenzare la stima del rischio cardiovascolare globale 561
2.3.7 Categorie di rischio: priorità. 561
2.3.8 Livelli target dei fattori di rischio 561
2.3.9 Conclusioni 561
2.4 Altri marcatori di rischio 562
2.4.1 Storia familiare/(epi)genetica 562
2.4.1.1 Storia familiare 562
2.4.1.2 Marcatori genetici 562
2.4.1.3 Epigenetica 563
2.4.2 Fattori di rischio psicosociali 563
2.4.3 Biomarcatori circolanti e urinari 564
2.4.4 Determinazione del danno vascolare preclinico . . 565
2.4.4.1 Calcio coronarico 565
2.4.4.2 Ultrasonografia carotidea 565
2.4.4.3 Rigidità arteriosa 566
2.4.4.4 Indice caviglia-braccio 566
2.4.4.5 Ecocardiografia 566
2.4.5 Altre condizioni cliniche che incidono sul rischio cardiovascolare 566
2.4.5.1 Insufficienza renale cronica 566
2.4.5.2 Stato influenzale 567
2.4.5.3 Periodontite 567
2.4.5.4 Pazienti oncologici in trattamento 567
2.4.5.5 Malattie autoimmuni 568
2.4.5.6 Sindrome delle apnee ostruttive del sonno . 569
2.4.5.7 Disfunzione erettile 569
2.5 Particolari categorie di soggetti 569
2.5.1 Soggetti di età <50 anni 569
2.5.1.1 Valutazione del rischio cardiovascolare nei soggetti di età <50 anni 570
2.5.1.2 Gestione del rischio cardiovascolare nei soggetti di età <50 anni 570
2.5.2 Soggetti anziani 570
2.5.2.1 Ipertensione arteriosa 570
2.5.2.2 Diabete mellito 570
2.5.2.3 Iperlipidemia 570
2.5.3 Condizioni specifiche delle donne 571
2.5.3.1 Condizioni di natura ostetrica 571
2.5.3.2 Condizioni di natura non ostetrica 571
2.5.4 Minoranze etniche 571
3a. Come intervenire a livello individuale: interventi sui fattori di rischio 572
3a.1 Modifiche comportamentali 572
3a.2 Fattori di rischio psicosociali 573
3a.3 Sedentarietà e attività fisica. 575
3a.3.1 Introduzione 575
3a.3.2 Prescrizione dell'attività fisica 575
3a.3.2.1 Attività fisica aerobica 575
3a.3.2.2 Forza muscolare/attività fisica di resistenza. 576
3a.3.2.3 Attività fisica neuromotoria 576
3a.3.2.4 Fasi e progressione dell'attività fisica . . . 577
3a.3.3 Valutazione del rischio 577
3a.4 Interventi per la cessazione del fumo 577
3a.4.1 Introduzione 577
3a.4.2 Dose e tipo 578
3a.4.3 Fumo passivo. 578
3a.4.4 Meccanismi mediante i quali il fumo di tabacco determina un aumento del rischio. . . 578
3a.4.5 Cessazione del fumo 578
3a.4.6 Trattamenti farmacologici basati sull'evidenza . . 579
3a.4.7 Sigarette elettroniche. 579
3a.4.8 Altri interventi per la cessazione dell'abitudine al fumo 579
3a.5 Alimentazione. 580
3a.5.1 Introduzione 580
3a.5.2 Acidi grassi 580
3a.5.3 Minerali 580
3a.5.4 Vitamine 581
3a.5.5 Fibre 581
3a.5.6 Alimenti e gruppi di alimenti 581
3a.5.6.1 Frutta e verdura. 581
3a.5.6.2 Noci 581
3a.5.6.3 Pesce. 581
3a.5.6.4 Bevande alcoliche 581
3a.5.6.5 Bevande analcoliche e zuccherate 582
3a.5.7 Alimenti funzionali. 582
3a.5.8 Modelli alimentari 582
3a.6 Peso corporeo. 582
3a.6.1 Introduzione 582
3a.6.2 Quale indice di obesità è il miglior predittore di rischio cardiovascolare? 583
3a.6.3 Esiste l'"obesità metabolicamente sana"? 583
3a.6.4 Il paradosso dell'obesità in pazienti con coronaropatia accertata 583
3a.6.5 Obiettivi terapeutici e modalità di trattamento . . 583
3a.7 Controllo dei livelli lipidici 583
3a.7.1 Introduzione 584
3a.7.2 Colesterolo totale e colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità. 584
3a.7.3 Apolipoproteina B 584
3a.7.4 Trigliceridi 584
3a.7.5 Colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità. 584
3a.7.6 Lipoproteina(a) 585
3a.7.7 Rapporto apolipoproteina B/apolipoproteina A1. . 585
3a.7.8 Calcolo dei parametri correlati al profilo lipidico . . 585
3a.7.8.1 Colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità 585
3a.7.8.2 Colesterolo non legato alle lipoproteine ad alta densità (misura accurata anche in condizioni di non digiuno) . . . 585
3a.7.8.3 Colesterolo remnant 585
3a.7.9 Esclusione di forme di dislipidemia familiare e secondaria 585
3a.7.10 Quali pazienti trattare e con quali obiettivi terapeutici 585
3a.7.11 Pazienti con nefropatia 586
3a.7.12 Farmaci 587
3a.7.13 Terapia d'associazione 587
3a.8 Diabete mellito (di tipo 2 e di tipo 1) 588
3a.8.1 Interventi sullo stile di vita 588
3a.8.2 Rischio cardiovascolare 589
3a.8.3 Controllo glicemico 590
3a.8.4 Pressione arteriosa 590
3a.8.5 Terapia ipolipemizzante 590
3a.8.6 Terapia antitrombotica 591
3a.8.7 Microalbuminuria 591
3a.8.8 Diabete di tipo 1 591
3a.9 Ipertensione arteriosa 592
3a.9.1 Introduzione 592
3a.9.2 Definizione e classificazione dell'ipertensione arteriosa 592
3a.9.3 Misurazione della pressione arteriosa 592
3a.9.4 Misurazione sfigmomanometrica o clinica della pressione arteriosa. 592
3a.9.5 Monitoraggio della pressione arteriosa al di fuori dell'ambiente clinico 593
3a.9.6 Valutazione diagnostica nel paziente iperteso. . . 594
3a.9.7 Stratificazione del rischio nel paziente iperteso . . 594
3a.9.8 Quali pazienti trattare e quando iniziare la terapia antipertensiva 594
3a.9.9 Come trattare 594
3a.9.9.1 Modifiche dello stile di vita 594
3a.9.9.2 Farmaci antipertensivi 595
3a.9.9.3 Terapia di associazione 595
3a.9.10 Obiettivi pressori 596
3a.9.11 Trattamento dell'ipertensione in particolari categorie di pazienti. 596
3a.9.11.1 Diabete mellito 596
3a.9.11.2 Soggetti anziani 596
3a.9.12 Ipertensione resistente 597
3a.9.13 Durata del trattamento e follow-up 597
3a.10 Terapia antiaggregante piastrinica 597
3a.10.1 Terapia antiaggregante piastrinica nei soggetti senza malattia cardiovascolare . . . 598
3a.10.2 Terapia antiaggregante piastrinica nei soggetti con malattia cardiocerebrovascolare 598

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

3a.11 Aderenza alla terapia . . . 598
3a.11.1 Polipillola . . . 599
3b. Come intervenire a livello individuale: interventi nei soggetti con specifiche patologie – fibrillazione atriale, malattia coronarica, scompenso cardiaco cronico, malattia cerebrovascolare, arteriopatia periferica (Addenda online) . . . 600
3c. Come intervenire a livello di popolazione . . . 600
3c.1 Introduzione (promozione di uno stile di vita sano) . . . 600
3c.2 Approccio di popolazione incentrato sull'alimentazione . . . 600
3c.3 Approccio di popolazione incentrato sull'attività fisica . . . 602
3c.4 Approccio di popolazione incentrato sulla cessazione del fumo e dell'uso di altri prodotti del tabacco . . . 604
3c.5 Interventi preventivi contro l'abuso di alcool . . . 604
3c.6 Ambiente salutare . . . 606
4a. Dove intervenire a livello individuale . . . 607
4a.1 Contesti e stakeholder clinici . . . 607
4a.1.1 Prevenzione delle malattie cardiovascolari nell'assistenza primaria . . . 607
4a.1.2 In ambito di ricovero ospedaliero per evento acuto . . . 608
4a.1.3 Programmi specializzati di prevenzione . . . 608
4a.1.4 Modelli riabilitativi alternativi . . . 609
4a.1.4.1 Teleriabilitazione . . . 609
4a.1.5 Mantenimento delle modifiche dello stile di vita . . . 609
4a.2 Come monitorare gli interventi preventivi . . . 609
4b. Dove intervenire a livello di popolazione . . . 610
4b.1 Autorità governative e sanità pubblica . . . 610
4b.2 Organizzazioni non governative . . . 610
5. Cosa fare e cosa non fare: messaggi dalle linee guida . . . 611
6. Appendice . . . 612
7. Bibliografia . . . 612
8. Addenda online . . . 612

ABBREVIAZIONI ED ACRONIMI

ABI	indice caviglia-braccio
ABPM	monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa
ACE	enzima di conversione dell'angiotensina
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation
apoA1	apolipoproteina A1
apoB	apolipoproteina B
ARB	antagonista recettoriale dell'angiotensina II
BEUC	Bureau Européen des Unions de Consommateurs
BMI	indice di massa corporea
BPAC	bypass aortocoronarico
CAD	malattia coronarica
CARDS	Collaborative Atorvastatin Diabetes Study
CHANCE	Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Non-Disabling Cerebrovascular Events
CHARISMA	Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilisation, Management, and Avoidance
C-HDL	colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità
C-LDL	colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità
CTT	Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration
CV	cardiovascolare
DALY	anno di vita aggiustato per disabilità
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DE	disfunzione erettile
DHA	acido docosaesaenoico
DM	diabete mellito
DPP-4	dipeptidil peptidasi-4
ECDA	European Chronic Disease Alliace
ECG	elettrocardiogramma
eGFR	velocità di filtrazione glomerulare stimata
EHN	European Heart Network
EPA	acido eicosapentaenoico
EPIC-Norfolk	European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk
EPODE	Ensemble Prévenons l'Obésité des Enfants
ESC	Società Europea di Cardiologia
FA	fibrillazione atriale
FC	frequenza cardiaca
FDC	combinazione a dosi fisse
FH	ipercolesterolemia familiare
GLP-1	glucagon-like peptide-1
GOSPEL	Global Secondary Prevention Strategies to Limit Event Recurrence After MI
HBPM	monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa
HDL	lipoproteina ad alta densità
HPS	Heart Protection Study
hsPCR	proteina C-reattiva ad alta sensibilità
HYVET	Hypertension in the Very Elderly Trial
IC	intervallo di confidenza
IM	infarto miocardico
IMA	infarto miocardico acuto
IMT	spessore medio-intimale
IRC	insufficienza renale cronica
IVS	ipertrofia ventricolare sinistra
LDL	lipoproteina a bassa densità
Lp(a)	lipoproteina(a)
MCV	malattia cardiovascolare
MET	equivalente metabolico
MMG	medico di medicina generale
ndr	nota dei revisori
NGO	organizzazione non governativa
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNT	numero di soggetti da trattare per prevenire un evento
NRI	indice netto di riclassificazione
NRT	terapia sostitutiva della nicotina
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
OR	odds ratio
OSAS	sindrome delle apnee ostruttive del sonno
PA	pressione arteriosa
PAD	pressione arteriosa diastolica
PAS	pressione arteriosa sistolica
PROactive	Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events
PROCAM	Prospective Cardiovascula Munster Study)
PWV	velocità di propagazione dell'onda di polso
RC	riabilitazione cardiaca
RCT	trial clinico randomizzato
RESPONSE	Randomized Evaluation of Secondary Prevention by Outpatient Nurse Specialists
ROS	specie reattive dell'ossigeno
RR	rischio relativo
SAVOR-TIMI 53	Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus – Thrombolysis in Myocardial Infarction 36
SC	scompenso cardiaco
SCA	sindrome coronarica acuta
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
SGLT2	co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2
SPRINT	Systolic Blood Pressure Intervention Trial
TC	tomografia computerizzata
UE	Unione Europea
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial

1. COS'È LA PREVENZIONE DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI?

1.1 Definizione e razionale

La prevenzione cardiovascolare (CV) viene definita come una serie di azioni coordinate intraprese a livello di popolazione e individuale, volte ad eliminare o ridurre al minimo l'impatto delle malattie cardiovascolari (MCV) e delle relative disabilità[1]. Nonostante i miglioramenti degli esiti, le MCV rappresentano tuttora la principale causa di morbilità e mortalità. A partire dagli anni '80, specie nei paesi sviluppati, si è registrata una diminuzione della mortalità aggiustata per malattia coronarica (CAD) e, grazie all'adozione di misure preventive quali la legislazione anti-fumo, l'incidenza di CAD si è più che dimezzata in molti paesi europei. Tuttavia, sussistono ancora delle differenze tra i vari paesi a fronte anche di un aumento consistente di numerosi fattori di rischio, in particolare l'obesità[3] e il diabete mellito (DM)[4]. Se gli interventi di prevenzione fossero stati attuati secondo quanto raccomandato, questo avrebbe comportato una sostanziale riduzione della prevalenza delle MCV; pertanto, parallelamente ai principali fattori di rischio, anche la scarsa implementazione delle misure preventive costituisce un motivo di preoccupazione[5,6]. La prevenzione deve essere promossa (a) a livello della popolazione generale incoraggiando l'adozione di uno stile di vita sano[7] e (b) a livello individuale, vale a dire in quei soggetti con un rischio CV moderato-alto o con CAD accertata, correggendo sia gli stili

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

di vita poco salutari (es. inappropriata alimentazione, inattività fisica, fumo) sia i fattori di rischio. Gli interventi preventivi sono efficaci, tanto che l'eliminazione dei comportamenti che mettono a rischio la salute consentirebbe di prevenire almeno l'80% delle MCV e persino il 40% dei tumori[8,9].

1.2 Elaborazione delle linee guida della Sesta Task Force congiunta

Queste linee guida sono l'espressione del consenso basato sull'evidenza della Sesta Task Force congiunta europea, che ha visto il coinvolgimento di 10 società professionali.

Dopo aver valutato le attuali evidenze disponibili ed aver identificato le lacune nelle conoscenze che permangono sulla gestione della prevenzione CV, la Task Force ha formulato delle raccomandazioni volte ad orientare le azioni da intraprendere per prevenire le MCV nella pratica clinica, attenendosi a specifici criteri di qualità che sono stati definiti per l'elaborazione delle linee guida e che sono consultabili sulla pagina web http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines. Per semplicità e in conformità alle altre linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) è stato mantenuto il sistema di classificazione ESC basato sulle classi di raccomandazione ed i livelli di evidenza, riconoscendo tuttavia che tale sistema può rivelarsi non perfettamente adeguato a determinare l'impatto delle strategie preventive, in particolar modo di quelle relative a questioni comportamentali e agli interventi di popolazione.

Questo documento è stato redatto allo scopo di supportare i professionisti sanitari nelle comunicazioni da fornire a ciascun soggetto in merito al suo rischio CV e ai benefici derivanti da uno stile di vita sano e dalla correzione tempestiva dei suoi fattori di rischio CV. Queste linee guida si propongono inoltre di dotare i professionisti sanitari di alcuni strumenti atti a promuovere le strategie preventive a livello di popolazione e ad integrarle nel contesto delle attività di prevenzione regionali e nazionali, così da traslarle nei servizi sanitari erogati a livello locale, secondo quanto raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel rapporto globale sulle malattie non trasmissibili pubblicato nel 2010[10].

Analogamente al precedente documento elaborato dalla Quinta Task Force congiunta europea[11], anche la struttura di queste linee guida verte su quattro quesiti fondamentali: 1) Cos'è la prevenzione delle MCV? 2) Chi può trarne beneficio? 3) Come intervenire? 4) Dove intervenire?

Rispetto alle precedenti linee guida è stata posta maggiore enfasi ad un approccio di popolazione, agli interventi da attuare nel contesto di determinate patologie, a condizioni specifiche delle donne, ai soggetti di giovane età e alle minoranze etniche. Per motivi di spazio, il capitolo relativo agli interventi da attuare nel contesto di determinate patologie è stato omesso dalla versione cartacea ed è disponibile online, unitamente ad alcune tabelle e figure (per maggiori dettagli si rimanda all'Addenda online).

È fondamentale che l'approccio al rischio CV si protragga lungo l'intero arco della vita in quanto sia il rischio CV che la prevenzione sono dei processi dinamici e costanti che variano con l'avanzare dell'età del paziente e/o con lo sviluppo di comorbilità. Questo implica che, oltre alla necessità di ottimizzare lo stile di vita e di ridurre i livelli dei fattori di rischio nei pazienti con MCV accertata o ad elevato rischio CV, i soggetti sani di qualsiasi età devono essere incoraggiati ad adottare uno stile di vita sano e, da questo punto di vista, i professionisti sanitari nella loro pratica clinica svolgono un ruolo determinante.

Livelli di evidenza

Livello di evidenza A	Dati derivati da numerosi trial clinici randomizzati o metanalisi
Livello di evidenza B	Dati derivati da un singolo trial clinico randomizzato o da ampi studi non randomizzati
Livello di evidenza C	Consenso degli esperti e/o studi di piccole dimensioni, studi retrospettivi e registri

1.3 Costo-efficacia della prevenzione

Messaggi chiave

- La prevenzione delle MCV, sia mediante l'attuazione di modifiche dello stile di vita che avvalendosi di terapie farmacologiche, si rivela costo-efficace in numerosi contesti, ivi incluse le strategie di popolazione e le azioni indirizzate ai soggetti ad alto rischio.
- La costo-efficacia dipende da una serie di fattori, fra i quali il rischio CV al basale, il costo dei farmaci o di altri interventi, le procedure di rimborso e l'implementazione delle strategie preventive.

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 (EU)[14], il che indica come le MCV rappresentino un onere economico rilevante per la società a cui consegue la necessità di attuare misure preventive efficaci. Esiste un'opinione condivisa che converge a favore di un

Classi delle raccomandazioni

Classe della raccomandazione	Definizione	Espressione consigliata
Classe I	Evidenza e/o consenso generale che un determinato trattamento o intervento sia vantaggioso, utile ed efficace	È raccomandato/indicato
Classe II	Evidenza contrastante e/o divergenza di opinione circa l'utilità/efficacia di un determinato trattamento o intervento	
Classe IIa	*Il peso dell'evidenza/opinione è a favore dell'utilità/efficacia*	Deve essere preso in considerazione
Classe IIb	*L'utilità/efficacia risulta meno chiaramente accertata sulla base dell'evidenza/opinione*	Può essere preso in considerazione
Classe III	Evidenza o consenso generale che un determinato trattamento o intervento non sia utile/efficace e che in taluni casi possa essere dannoso	Non è raccomandato

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

Raccomandazione per una prevenzione cardiovascolare costo-efficace

Raccomandazione	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
Devono essere prese in considerazione le misure atte a promuovere uno stile di vita sano a livello di popolazione.	IIa	B	12,13

[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenze bibliografiche a supporto della raccomandazione.

approccio in grado di combinare strategie volte a migliorare la salute CV nell'intera popolazione, a partire dall'infanzia, con azioni specifiche mirate a migliorare la salute CV dei soggetti ad aumentato rischio CV o con MCV accertata.

La maggior parte degli studi che hanno valutato la costo-efficacia della prevenzione CV forniscono evidenze basate sulla ricerca clinica o su approcci di stimolazione, mentre i dati di costo-efficacia derivati da trial clinici randomizzati (RCT) sono relativamente scarsi[15,16]. La costo-efficacia è estremamente influenzata dai parametri di riferimento, quali l'età target della popolazione, il rischio CV globale della popolazione e il costo degli interventi; pertanto, i risultati ottenuti in un paese possono non essere generalizzabili ad un altro. Inoltre, anche diversi cambiamenti, come l'introduzione dei farmaci generici, possono variare in maniera sostanziale la costo-efficacia[17]. Secondo l'OMS, i cambiamenti di ordine politico e ambientale potrebbero determinare una riduzione delle MCV nel mondo a fronte di un investimento annuale pro-capite di meno di 1US$[18]. In un report del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) è stato stimato che l'attuazione nel Regno Unito di un programma nazionale volto a ridurre dell'1% il rischio CV nella popolazione consentirebbe di prevenire 25 000 casi di MCV con un risparmio di 40 milioni di euro all'anno. La mortalità dovuta a CAD potrebbe essere dimezzata solo per effetto di una minima riduzione dei fattori di rischio e recenti dati indicano come otto priorità dietetiche da sole potrebbero dimezzare la mortalità per cause CV[13].

Negli ultimi 30 anni, oltre la metà della riduzione della mortalità CV 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. Questo trend favorevole è controbilanciato in parte da un incremento di altri fattori di rischio, in particolare obesità e DM di tipo 2[19,20]. Anche l'invecchiamento della popolazione comporta un aumento degli eventi CV[21].

Diversi interventi effettuati a livello di popolazione si sono rivelati efficaci nell'indurre l'adozione di stili di vita più salutari; ad esempio, una maggiore consapevolezza di come uno stile di vita sano possa prevenire l'insorgenza di MCV ha contribuito a ridurre l'abitudine al fumo ed i livelli di colesterolemia. Gli interventi sullo stile di vita agiscono su diversi fattori di rischio CV e devono essere attuati prima dell'avvio della terapia medica o congiuntamente ad essa. Le misure legislative volte a limitare il contenuto di sale e acidi grassi trans nei prodotti alimentari o a contrastare l'abitudine al fumo sono anch'esse costo-efficaci nel prevenire le MCV[12,13,19].

Nel caso di soggetti ad elevato rischio CV, la riduzione della colesterolemia mediante terapia con statine[15,16] e un miglior controllo dei valori pressori si rivelano entrambi interventi costo-efficaci[22]; ciononostante è da sottolineare che un discreto numero di pazienti in trattamento con ipolipemizzanti o antipertensivi dimostra una inadeguata aderenza alla terapia o non riesce a conseguire gli obiettivi terapeutici[23,24], con ripercussioni in termini sia clinici che economici.

La lacuna nelle evidenze

- La maggior parte degli studi di costo-efficacia sono basati su approcci di simulazione; pertanto, sono necessari ulteriori dati, soprattutto da RCT.

2. CHI PUÒ TRARRE BENEFICIO DAGLI INTERVENTI PREVENTIVI? QUANDO E COME VALUTARE IL RISCHIO E DEFINIRE LE PRIORITÀ

2.1 Stima del rischio cardiovascolare globale

Tutte le attuali linee guida sulla prevenzione delle MCV nella pratica clinica raccomandano di valutare il rischio CV globale in quanto l'aterosclerosi è causata generalmente dal concorso di una serie di fattori di rischio. La prevenzione delle MCV a livello individuale deve essere adattata al rischio CV globale di ciascun soggetto: più elevato è il rischio, più intensi devono essere gli interventi.

L'importanza di stimare il rischio globale nei soggetti apparentemente sani prima di prendere qualsiasi decisione gestionale è illustrata nella Figura A del materiale supplementare (v. Addenda online) e nella Tabella 1 tratta dalla carta per l'alto rischio SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation; http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Practice-tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts), che mostra come un soggetto di sesso femminile con livelli di colesterolemia 7 mmol/l (270 mg/dl) possa presentare un rischio 10 volte più basso di quello di un soggetto di sesso maschile con livelli di colesterolemia 5 mmol/l (195 mg/dl) ma iperteso e fumatore.

Una recente metanalisi che ha analizzato la riduzione del rischio CV in pazienti che ricevevano terapia antipertensiva non ha concluso a favore del concetto secondo il quale la riduzione del rischio assoluto sia maggiore nei soggetti che presentano un rischio più elevato alla linea base[25]. Questi risultati sono stati confermati da un'altra metanalisi dove è stato evidenziato un maggior rischio residuo durante trattamento nei soggetti con rischio elevato al basale, deponendo per la necessità di interventi tempestivi[26,27].

Sebbene spesso i medici richiedano l'indicazione di valori soglia ai quali attenersi per avviare un intervento preventivo, questo risulta problematico, poiché il rischio si configura come un *continuum* e non esiste alcun valore specifico che determini, ad esempio, quando un farmaco sia automaticamente indicato o quando i consigli sullo stile di vita possano rivelarsi inutili.

Tabella 1. Impatto dell'associazione dei fattori di rischio sul rischio.

Sesso	Età (anni)	Colesterolo (mmol/l) [mg/dl]	PAS (mmHg)	Fumatore	Rischio (di eventi CV fatali a 10 anni)
F	60	7 [270]	120	No	2%
F	60	7 [270]	140	Sì	5%
M	60	6 [232]	160	No	9%
M	60	5 [195]	180	Sì	21%

CV, cardiovascolari; F, femmina; M, maschio; PAS, pressione arteriosa sistolica.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

Le categorie di rischio riportate più avanti in questa sezione vogliono essere di aiuto ai medici nei rapporti con i loro assistiti, partendo dal presupposto che, seppur i soggetti a rischio più elevato sono quelli che possono trarre maggiori benefici dal trattamento dei fattori di rischio, la maggior parte dei decessi di una comunità si verificano nei soggetti con livelli inferiori di rischio per il semplice fatto di essere più numerosi dei soggetti ad alto rischio. Questo impone che una strategia indirizzata ai soggetti ad alto rischio debba prevedere anche iniziative di sanità pubblica volte ad incoraggiare l'adozione di uno stile di vita sano e a ridurre i livelli dei fattori di rischio CV nella popolazione.

È fondamentale che i medici siano in grado di valutare rapidamente il rischio con sufficiente accuratezza. Questa necessità ha portato alla realizzazione della carta del rischio utilizzata nelle linee guida del 1994 e 1998, la quale, elaborata inizialmente da un'idea pionieristica di Anderson[28], prende in considerazione l'età, il sesso, l'abitudine al fumo, il colesterolo totale e la pressione arteriosa sistolica (PAS) per stimare il rischio a 10 anni di un primo evento CV fatale o non fatale Tuttavia, come evidenziato nelle linee guida della Quarta Task Force congiunta europea[11,29], tale carta presentava alcuni problemi, che hanno portato oggi a raccomandare l'uso del sistema SCORE che stima il rischio di eventi CV fatali a 10 anni[30]. Le carte SCORE sono state elaborate per stimare il rischio nelle popolazioni europee sia ad alto che a basso rischio, ma non è stata analizzata la loro applicabilità alle popolazioni non caucasiche.

2.2 Quando valutare il rischio cardiovascolare globale?

Raccomandazioni per la valutazione del rischio cardiovascolare

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
La valutazione sistematica del rischio CV è raccomandata nei soggetti ad aumentato rischio CV, vale a dire con storia familiare di MCV precoce, iperlipidemia familiare, fattori di rischio CV maggiori (quali abitudine al fumo, PA elevata, DM o elevati livelli lipidici) o comorbilità che comportano un aumento del rischio CV.	I	C
Si raccomanda di ripetere la valutazione del rischio CV ogni 5 anni o più frequentemente nei soggetti con livelli di rischio prossimi alla soglia di trattamento.	I	C
La valutazione sistematica del rischio CV può essere presa in considerazione negli uomini di età >40 anni e nelle donne di età >50 anni o in postmenopausa senza fattori di rischio CV noti.	IIb	C
La valutazione sistematica del rischio CV non è raccomandata negli uomini di età <40 anni e nelle donne di età <50 anni senza fattori di rischio CV noti.	III	C

CV, cardiovascolare; DM, diabete mellito; MCV, malattia cardiovascolare; PA, pressione arteriosa.
[a]classe della raccomandazione.
[b]livello di evidenza.

Lo screening consente di identificare una patologia non diagnosticata in precedenza o, in questo caso, un rischio aumentato di MCV non noto in soggetti asintomatici e può essere opportunistico, vale a dire eseguito senza pre-determinazione ma quando se ne presenta l'occasione (es. quando il paziente si reca dal suo medico di medicina generale [MMG] per altri motivi), o sistematico, vale a dire eseguito nella popolazione generale come parte di un programma di screening o in sottopopolazioni specifiche, come i soggetti con storia familiare di morte CV precoce o iperlipidemia familiare.

Lo scenario ideale sarebbe che ogni soggetto adulto venisse sottoposto a valutazione del rischio CV, ma per molte società questa strada non è percorribile. La decisione deve essere presa necessariamente a livello dei singoli paesi in relazione alla disponibilità delle loro risorse.

In una metanalisi, i controlli sullo stato di salute effettuati dai MMG sulla base dei valori di colesterolemia, PA, indice di massa corporea (BMI) e dell'abitudine al fumo si sono dimostrati efficaci nel ridurre gli esiti surrogati, in particolar modo nei soggetti ad alto rischio[31]. In un ampio studio di valutazione del rischio CV nella popolazione generale è stato riportato un miglioramento complessivo dei fattori di rischio che, tuttavia, non si è tradotto in un impatto positivo sugli outcome CV a livello di popolazione[32]. Una revisione Cochrane che ha incluso gli RCT nei quali erano stati valutati gli effetti di un programma educazionale e di counseling sulle modifiche dei fattori di rischio CV nella popolazione generale adulta, in categorie professionali e in soggetti con determinati fattori di rischio (DM e ipertensione arteriosa) ha evidenziato solo un modesto miglioramento dei fattori di rischio senza una riduzione della mortalità totale o CV nella popolazione generale ma con un miglioramento della sopravvivenza nei soggetti diabetici o ipertesi ad alto rischio[33]. Per quanto il trattamento dei soggetti asintomatici con DM, ipertensione o dislipidemia si sia dimostrato associato ad un miglioramento della morbosità e mortalità, una revisione Cochrane di tutti gli studi disponibili è giunta alla conclusione che i controlli sullo stato di salute estesi all'intera popolazione generale (compreso lo screening per tali affezioni) non determinano una riduzione della morbosità e della mortalità totale e CV[34]. Occorre sottolineare, tuttavia, che la maggior parte di questi studi erano stati condotti 30-40 anni or sono con interventi sui fattori di rischio diversi da quelli attuali e, probabilmente, l'instaurazione di una terapia medica in aggiunta agli interventi sullo stile di vita, che costituivano la componente centrale nella maggior parte degli studi, avrebbe comportato un'efficacia superiore.

La maggior parte delle linee guida raccomandano ora lo screening opportunistico ora quello sistematico[11,35-38]. Lo screening effettuato nei pazienti con un rischio CV relativamente basso non è particolarmente efficace nel ridurre il rischio di eventi CV, oltre a comportare il dispendio di elevate risorse economiche che sarebbe più opportuno destinare a soggetti ad alto rischio CV o con MCV accertata. In molti paesi, i MMG rivestono un ruolo fondamentale nell'identificare i soggetti a rischio di eventi CV, quindi con MCV non ancora documentata, e nel valutare la loro eleggibilità ad interventi di prevenzione (v. Sezione 4a.1.1). Uno studio di *modeling* basato sui dati di coorte dell'EPIC-Norfolk (European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk) ha concluso che, rispetto alla strategia del Servizio Sanitario Nazionale britannico che prevede l'esecuzione dello screening dei fattori di rischio in tutti i soggetti adulti di età compresa tra 40 e 74 anni, limitare lo screening al 60% della popolazione risultata a più alto rischio sulla base della stima con score di rischio integrato è altrettanto efficace nel prevenire l'insorgenza di nuovi eventi CV, oltre ad essere potenzialmente più economico[39].

Esiste la preoccupazione generalizzata che lo screening, compreso quello per la valutazione dei fattori di rischio CV, possa avere delle ripercussioni negative. Eventuali risultati falsi positivi potrebbero generare timori inutili e portare a prescrivere una terapia medica, così come risultati falsi negativi

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

potrebbero sfociare in rassicurazioni inappropriate e a non sollecitare le modifiche dello stile di vita. I dati disponibili, tuttavia, indicano che in linea di massima la partecipazione ad un programma di screening non costituisce fonte di preoccupazione fra i partecipanti[40-43], ma sarebbe opportuna un'analisi più approfondita su come possano reagire alcune particolari categorie di soggetti, come gli anziani, le persone socialmente svantaggiate e le minoranze etniche.

Nonostante le evidenze disponibili siano limitate, queste linee guida raccomandano un approccio sistematico alla valutazione del rischio CV da riservare a quei soggetti che verosimilmente presentano un rischio CV elevato, come quelli con storia familiare di MCV precoce. Ne deriva, quindi, che la valutazione sistematica del rischio CV non è raccomandata negli uomini di età <40 anni e nelle donne di età <50 anni senza fattori di rischio CV noti, ma può essere un'opzione ragionevole in quelle categorie di soggetti che svolgono un'attività lavorativa che può mettere a rischio altre persone, come gli autisti di autobus o i piloti, o nelle donne alle quali deve essere prescritta una terapia contraccettiva orale combinata, anche se non esistono dati a sostegno di eventuali benefici. Aldilà di questo, la valutazione sistematica del rischio CV negli adulti di età <40 anni senza fattori di rischio CV noti non è raccomandata quale strategia primaria in ragione della sua bassa costo-efficacia, mentre può essere presa in considerazione negli uomini di età >40 anni e nelle donne di età >50 anni o in postmenopausa senza fattori di rischio CV noti. La valutazione del rischio non deve essere un avvenimento isolato, ma deve essere ripetuta ad esempio ogni 5 anni.

2.3 Come stimare il rischio cardiovascolare globale?

Messaggi chiave

- Nei soggetti apparentemente sani, il rischio CV è determinato in linea generale dall'interazione di fattori di rischio multipli. Questo costituisce il presupposto dell'approccio alla prevenzione mediante la valutazione del rischio CV globale.
- Per la valutazione del rischio è raccomandato il sistema SCORE, che consente di stimare il rischio a 10 anni di un primo evento CV fatale ed è di ausilio nel prendere ragionevoli decisioni gestionali, oltre a poter contribuire ad evitare possibili fenomeni di sotto- o sovra-trattamento. Gli altri sistemi per la stima del rischio validati a livello locale costituiscono delle utili alternative alla carta SCORE [*ndr:* in Italia sono disponibili le carte e il sistema a punteggio CUORE dell'Istituto Superiore di Sanità (http://www.cuore.iss.it/cuore_exe/cuore_exe.asp). La corrispondenza tra SCORE e CUORE è riportata nella Tabella in calce].

Corrispondenza tra rischio SCORE di evento cardiovascolare fatale a 10 anni e rischio CUORE di evento cardiovascolare, fatale o non fatale, a 10 anni.

Rischio	SCORE	CUORE
Altissimo	≥10%	≥30%
Alto	≥5% <10%	≥20% <30%
Moderato	≥1% <5%	≥5% <20%
Basso	<1%	<5%

- Nei soggetti che sono già di per sé ad alto o altissimo rischio CV (Tabella 5) non occorre eseguire una valutazione del rischio ma si deve procedere immediatamente al trattamento dei fattori di rischio.
- Nei soggetti giovani, un rischio assoluto basso può nascondere un rischio relativo molto alto; in questi casi può essere utile avvalersi delle carte per il rischio relativo o calcolare l'"età in funzione del rischio" per richiamare la loro attenzione sulla necessità di intraprendere misure preventive intensive.
- Il rischio CV è più basso nelle donne rispetto agli uomini, ma di fatto il rischio nelle donne è semplicemente differito di 10 anni.
- L'approccio mediante la valutazione del rischio globale consente una gestione flessibile; nell'impossibilità di conseguire livelli ottimali di un fattore di rischio, si può comunque ottenere una diminuzione del rischio mediante una riduzione degli altri fattori di rischio.

Raccomandazione su come stimare il rischio cardiovascolare

Raccomandazione	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
La stima del rischio CV globale mediante l'utilizzo di un sistema di valutazione del rischio come quello SCORE* è raccomandata nei soggetti adulti di età >40 anni, a meno che non siano già di per sé ad *alto* o *altissimo rischio* per la presenza di MCV accertata, DM (>40 anni), patologia renale o elevati livelli dei singoli fattori di rischio (Tabella 5).	I	c	11,25

CV, cardiovascolare; DM, diabete mellito; MCV, malattia cardiovascolare; SCORE, Systematic Coronary Risk Estimation.
[a]classe della raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenze bibliografiche a supporto della raccomandazione.
**ndr*: in Italia CUORE.

2.3.1 Rischio cardiovascolare a 10 anni

Sono stati sviluppati numerosi sistemi per la stima del rischio CV in soggetti apparentemente sani (Tabella 2), fra cui quello di Framingham[44], gli algoritmi SCORE[30], ASSIGN (modello elaborato dallo Scottish Intercollegiate Guidelines Network)[45], QRISK[46,47], PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study)[48], CUORE[49], le equazioni derivate da studi di coorte aggregati[50] e gli score ARRIBA[51] e Globorisk[52]. All'atto pratico, la maggior parte di questi sistemi si equivalgono nel momento in cui vengono applicati a popolazioni fondamentalmente analoghe a quelle in cui sono stati validati. A partire dal 2003, il sistema SCORE è quello raccomandato dalle linee guida europee sulla prevenzione delle MCV nella pratica clinica, in quanto basato su un ampio dataset rappresentativo della popolazione europea. La funzione di rischio SCORE è stata anche validata esternamente[53].

Nella Tabella 3 sono elencati i vantaggi della carta del rischio SCORE.

Il sistema SCORE consente di stimare il rischio a 10 anni di un primo evento aterosclerotico *fatale* e comprende tutti i codici ICD (Classificazione Internazionale delle Malattie) potenzialmente riconducibili ad aterosclerosi. Storicamente, la maggior parte degli altri sistemi erano in grado di stimare unicamente il rischio di CAD, ma di recente alcuni sono

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

Tabella 2. Attuali sistemi per la stima del rischio cardiovascolare da utilizzare nei soggetti apparentemente sani [aggiornata da[59,60]].

	Framingham[44]	**SCORE[30]**	**ASSIGN – SCORE[45]**	**QRISK1[46] e QRISK2[47]**	**PROCAM[48]**	**Equazioni derivate da studi di coorte aggregati[50]**	**CUORE[49]**	**Globorisk[52]**
Dati	Studi prospettici: Framingham Heart Study e Framingham offspring. L'ultima versione comprende entrambi.	12 studi prospettici aggregati	Studio prospettico SHHEC	Database QRESEARCH	Studio prospettico	4 studi prospettici aggregati ARIC CHS CARDIA Framingham (originale e offspring)	CUORE	Coorte di derivazione: 8 studi prospettici aggregati – ARIC, CHS, coorte originale ed offspring del Framingham Heart Study, Honolulu Program, MRFIT, Puerto Rico Heart Health Program e WHI
Popolazione	Popolazione generale, Framingham, Massachusetts, USA. Linea base: 1968-1971, 1971-1975, 1984-1987	12 studi prospettici condotti in 11 paesi europei. Linea base: 1972-1991	Campionamento casuale della popolazione generale in Scozia. Linea base: 1984-1987	Dati 1993-2008 derivati da database dei MMG – imputazione dei dati mancanti	Lavoratori sani. Linea base: 1978-1995	Linea base: 1987-89 (ARIC), 1990 e 1992-3 (CHS), 1985-6 (CARDIA), 1968-1971, 1971-1975, 1984-1987 (Framingham)	Anni '80 e '90	8 studi prospettici condotti in Nord-America. Linea base: 1948-1993
N. partecipanti	3969 uomini 4522 donne	117 098 uomini 88 080 donne	6540 uomini 6757 donne	1.28 milioni (QRISK1) 2.29 milioni (QRISK2)	18 460 uomini 8515 donne	11 240 donne caucasiche, 9098 uomini caucasici, 2641 donne afro-americane, 1647 uomini afro-americani	7520 uomini 13 127 donne	33 323 uomini 16 806 donne
Cosa stima	*Rischio di eventi coronarici a 10 anni* (originariamente). Ultima versione: rischio di eventi CV a 10 anni. Versione NCEP ATP III: rischio di eventi coronarici "hard" a 10 anni)	*Rischio di morte CV a 10 anni*	*Rischio di eventi CV a 10 anni*	*Rischio di eventi CV a 10 anni*. Rischio nel corso dell'intera vita ("lifetime")	Due score separati per il calcolo del rischio a 10 anni di *eventi coronarici maggiori ed eventi ischemici cerebrali*	*Rischio di un primo evento CV di natura aterosclerotica a 10 anni.* *Rischio nel corso dell'intera vita*	*Probabilità a 10 anni di sviluppare un primo evento CV maggiore (infarto miocardico o ictus)*	*Rischio di eventi CV fatali a 10 anni*
Range di età (anni)	30-75	40-65	30-74	35-74	20-75	20-79	35-69	40-84
Variabili	Sesso, età, colesterolo totale, C-HDL, PAS, abitudine al fumo, DM, trattamento antipertensivo	Sesso, età, colesterolo totale o rapporto colesterolo totale/C-HDL, PAS, abitudine al fumo. Versioni disponibili per i paesi ad alto e basso rischio	Sesso, età, colesterolo totale, C-HDL, PAS, abitudine al fumo – n. sigarette, DM, indice di deprivazione sociale, storia familiare	QRISK1 – sesso, età, rapporto colesterolo totale/C-HDL, PAS, abitudine al fumo, DM, indice di deprivazione sociale, storia familiare, BMI, trattamento antipertensivo, etnia e malattie croniche	Età, sesso, C-LDL, C-HDL, DM, abitudine al fumo, PAS	Età, sesso, razza (caucasica o altra/afro-americana), colesterolo totale, C-HDL, PAS, trattamento antipertensivo, DM, abitudine al fumo	Età, sesso, PAS, colesterolo totale, C-HDL, trattamento antipertensivo, abitudine al fumo	Età, sesso, abitudine al fumo, colesterolo totale, DM, PAS

(continua)

stati modificati così da poter stimare il rischio di qualsiasi MCV[44,47,50,58].

La scelta della mortalità CV invece che degli eventi totali (fatali e non fatali) è stata intenzionale anche se non apprezzata da tutti. L'incidenza degli eventi non fatali è estremamente influenzata dalla diversità delle definizioni e dei metodi di accertamento utilizzati. Occorre sottolineare che l'uso della mortalità consente la ricalibrazione per tener conto degli andamenti temporali della mortalità CV. Qualsiasi sistema di valutazione del rischio tenderà ad una sovrastima nei paesi dove la mortalità si è ridotta e, viceversa, ad una sottostima in quelli in cui la mortalità è aumentata. Una ricalibrazione che tenga conto dei

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

Tabella 2. *(segue)*

	Framingham[44]	SCORE[30]	ASSIGN – SCORE[45]	QRISK1[46] e QRISK2[47]	PROCAM[48]	Equazioni derivate da studi di coorte aggregati[50]	CUORE[49]	Globorisk[52]
Commenti/ elaborazioni	L'ultima versione comprende quella basata solo sui valori non laboratoristici, dove il BMI è stato sostituito con la determinazione dell'assetto lipidico	Ricalibrazioni nazionali aggiornate		QRISK2 prevede delle opzioni per aggiustare l'interazione tra età e alcune variabili	Una recente modifica (modello di Weibull) consente di estendere la stima del rischio alle donne e ad un range di età più ampio	Sono stati incorporati i coefficienti beta per la misura dei fattori di rischio in base alla razza. In validazioni esterne, il sistema di calcolo è risultato sovrastimare il rischio – probabilmente in determinate popolazioni è necessaria una ricalibrazione		Modello di rischio ricalibrato per 11 paesi
Raccomandato dalle linee guida	Le linee guida NCEP[54], quelle canadesi[55] e altre nazionali raccomandano l'uso delle versioni adattate che comprendono la Nuova Zelanda[56]	Linee guida europee sulla prevenzione delle MCV[29]	SIGN[37]	Linee guida NICE sulle dislipidemie[57], QRISK Lifetime raccomandato dalle linee guida JBS3[58]	Linee guida della Task Force Internazionale sulla Prevenzione delle Coronaropatie	Linee guida ACC/AHA 2013 per la valutazione del rischio CV[50]		

ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; ARIC, Atherosclerosis Risk in Communities; ATP, Adult Treatment Panel; BMI, indice di massa corporea; CAD, malattia coronarica; CARDIA, Coronary Artery Risk Development in Young Adults; C-HDL, colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità; CHS, Cardiovascular Health Study, C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassaa densità; CV, cardiovascolare; DM, diabete mellito; JBS, Joint British Societies; MCV, malattia cardiovascolare; MMG, medico di medicina generale; MRFIT, Multiple Risk Factor Intervention Trial; NCEP, National Cholesterol Education Program; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; PAS, pressione arteriosa sistolica; PROCAM, Prospective Cardiovascular Munster Study; SHHEC, Scottish Heart Health Extended Cohort; SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network; WHI, Women's Health Initiative.

Tabella 3. Vantaggi e limiti della carta del rischio SCORE.

Vantaggi

- Strumento intuitivo e facile da usare.
- Definisce un linguaggio comune sul rischio per i professionisti sanitari.
- Consente una valutazione maggiormente obiettiva del rischio.
- Prende in considerazione la natura multifattoriale delle MCV.
- Consente una gestione flessibile: nell'impossibilità di conseguire livelli ottimali di un fattore di rischio, si può ottenere una diminuzione del rischio globale mediante una riduzione degli altri fattori di rischio.
- Affronta la questione di un rischio assoluto basso nei soggetti di giovane età con multipli fattori di rischio: la carta per il rischio relativo aiuta a chiarire come un soggetto giovane con rischio assoluto basso possa presentare un rischio relativo notevolmente elevato e potenzialmente riducibile. In questo contesto può essere utile calcolare l'"età in funzione del rischio" di un determinato soggetto.

Limiti

- Per i motivi precisati nel testo, stima il rischio di eventi CV fatali ma non il rischio cumulativo (eventi fatali e non fatali).
- Si presta ad essere applicata a diverse popolazioni europee ma non a differenti gruppi etnici nell'ambito di tali popolazioni.
- Prende in considerazione solo i maggiori determinanti del rischio.
- Altri sistemi sono maggiormente funzionali ma resta da definirne la loro applicabilità a paesi diversi.
- Prende in considerazione un range di età circoscritto (40-65 anni).

CV, cardiovascolare; MCV, malattia cardiovascolare; SCORE, Systematic Coronary Risk Estimation.

cambiamenti temporali può essere effettuata solo nel caso siano disponibili dati aggiornati e di buona qualità sulla mortalità e prevalenza dei fattori di rischio. La qualità dei dati non consente questo procedimento per gli eventi non fatali. Per questi motivi sono state elaborate le carte relative alla mortalità CV, che sono state ricalibrate per alcuni paesi europei.

Ovviamente il rischio cumulativo di eventi fatali e non fatali è più elevato ed i medici chiedono spesso che questo possa essere quantificato. I dati SCORE indicano che il rischio totale di eventi CV è di circa 3 volte superiore al rischio di eventi CV fatali negli uomini, stando a significare che un rischio di mortalità CV del 5% valutato con la carta SCORE corrisponde ad un rischio cumulativo di eventi fatali e non fatali del 15%; tale moltiplicatore è pari a 4 nelle donne e leggermente inferiore a 3 volte nei soggetti anziani, in ragione dell'elevata probabilità di un primo evento fatale.

Come riportato nell'introduzione, è difficile poter stabilire dei valori soglia ai quali attenersi per avviare delle misure preventive, in quanto il rischio si configura come un *continuum* e non esistono specifici limiti oltre i quali, ad esempio, debba essere automaticamente prescritto un determinato farmaco. Ovviamente, la decisione sull'opportunità o meno di istituire il trattamento deve tenere conto anche delle preferenze del paziente.

Una particolare difficoltà riguarda i soggetti giovani con elevati livelli di fattori di rischio, nei quali un rischio assoluto basso può nascondere un rischio relativo molto alto, renden-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

do necessaria l'attuazione di misure intensive sullo stile di vita. Più avanti vengono presentati diversi approcci per facilitare la trasmissione di informazioni sul rischio ai giovani individui (v. anche Sezione 2.5.1), fra cui l'uso della carta del rischio relativo, la determinazione dell'"età in funzione del rischio" o il rischio nel corso dell'intera vita (*lifetime risk*), che hanno lo scopo di far comprendere come le modifiche dello stile di vita siano in grado non solo di ridurre in modo considerevole il rischio relativo, ma anche di ridurre l'aumento del rischio che si verifica con l'invecchiamento.

Un altro problema riguarda i soggetti anziani. In alcune fasce di età la grande maggioranza, specie se di sesso maschile, presenta un rischio stimato di mortalità CV oltre il valore soglia del 5-10% sulla base unicamente dell'età (e del sesso) anche quando i livelli degli altri fattori di rischio CV sono bassi e questo potrebbe condurre ad un eccessivo impiego della terapia farmacologica in questa categoria di pazienti. Anche questo aspetto sarà affrontato più avanti (v. Sezione 2.3.5). Occorre sottolineare che esistono solamente pochi dati derivati dagli RCT per orientare la terapia farmacologica nei soggetti anziani (v. Sezione 2.5.2).

Utilizzando il database SCORE, è stata compiuta una disamina sistematica del ruolo del colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità (C-HDL) nella valutazione del rischio[62-64], che ha evidenziato come nel complesso il C-HDL contribuisca in modo efficace, seppur limitato, alla predittività del rischio[63,64]; tuttavia tale effetto non risulta sempre rilevabile nelle popolazioni a basso rischio[65]. La determinazione del C-HDL si rivela particolarmente importante per quei livelli di rischio appena al di sotto del 5% che richiedono un controllo più serrato del rischio, dove in molti soggetti sarà necessario intensificare i consigli qualora presentino ridotti livelli di C-HDL[63]. Le carte SCORE nelle quali è stato inserito il C-HDL come variabile categorica sono riportate nelle Figure B-I del materiale supplementare (v. Addenda online). La versione elettronica del sistema SCORE, l'HeartScore (http://www.HeartScore.org), è stata modificata in maniera tale da includere il C-HDL come variabile continua ed è quindi più precisa.

Per molti anni si è discusso sul ruolo dei trigliceridi plasmatici quale fattore predittivo di MCV. All'analisi univariata è stata evidenziata una correlazione tra aumento dei livelli di trigliceridi a digiuno e il rischio CV globale, anche se tale effetto risulta mitigato dopo aggiustamento per altri fattori di rischio, in particolare il C-HDL[66].

I limiti di una carta stampata rendono problematico esaminare l'impatto dei fattori di rischio aggiuntivi, quali il peso corporeo, la familiarità e i nuovi marcatori di rischio. Occorre sottolineare, tuttavia, che, per quanto siano stati identificati numerosi altri fattori di rischio, il loro contributo alla stima del rischio CV assoluto e in termini di riclassificazione di un soggetto in un'altra categoria è per lo più estremamente modesto[67] (Tabella 4).

Le carte del rischio SCORE sono mostrate nelle Figure 1-4, compresa la carta per il rischio relativo (Figura 3). Le modalità di utilizzo sono riportate a seguire.

Si prega di notare che la carta riportata in Figura 3 si riferisce al rischio relativo e non al rischio assoluto. Pertanto, un individuo con multipli fattori di rischio CV che si colloca nel livello superiore del riquadro di destra presenta un rischio 12 volte superiore rispetto a quello di un soggetto con normali livelli dei fattori di rischio che rientra nel livello inferiore a sinistra. Questa carta può rivelarsi utile per far comprendere ad un giovane individuo con un rischio assoluto basso ma un rischio relativo elevato la necessità di modificare il suo stile di vita.

Tabella 4. Alcuni esempi di fattori potenzialmente in grado di determinare una riclassificazione del rischio (per i dettagli vedere le sezioni successive).

Stato socio-economico, isolamento sociale o mancanza di supporto sociale.
Storia familiare di MCV precoce.
BMI e obesità centrale.
Quantificazione del calcio coronarico mediante TC.
Presenza di placche aterosclerotiche all'ultrasonografia carotidea.
Indice pressorio caviglia-braccio.

BMI, indice di massa corporea; MCV, malattia cardiovascolare; TC, tomografia computerizzata.

2.3.2 L'età in funzione del rischio cardiovascolare

L'età in funzione del rischio di un soggetto che presenta una serie di fattori di rischio CV corrisponde all'età di un individuo che, a parità di livello di rischio, mostra livelli ottimali dei fattori di rischio. Ne deriva che il livello di rischio di un individuo di 40 anni con elevati livelli di alcuni fattori di rischio può essere equivalente a quello di un soggetto di ≥60 anni con livelli ottimali dei fattori di rischio (cioè non fumatore, colesterolemia totale 4 mmol/l [155 mg/dl] e PA 120 mmHg)[68] (Figura 4). L'età corrispondente al livello di rischio è un modo semplice ed intuitivo per spiegare ad un giovane individuo come, pur presentando un rischio assoluto basso, possa avere un rischio relativo elevato per MCV, con conseguente riduzione dell'aspettativa di vita qualora non vengano adottate delle misure preventive[68]. La Tabella A dell'Addenda online fornisce diverse combinazioni di fattori di rischio ai fini di una stima più accurata dell'età in funzione del rischio. L'ultima versione dell'HeartScore prevede anche un algoritmo di calcolo automatico.

È stato dimostrato che l'età in funzione del livello di rischio è indipendente dall'endpoint CV utilizzato[68], venendo meno così la questione se sia più opportuno usare un sistema per la valutazione del rischio basato sulla mortalità CV o sugli eventi CV totali. L'approccio mediante il calcolo dell'età in funzione del rischio può essere applicato in qualsiasi popolazione a prescindere dal rischio alla linea base e dalle variazioni temporali della mortalità, non necessitando quindi di ricalibrazione[69]. Allo stato attuale, la determinazione dell'età in funzione del rischio è raccomandata per facilitare la trasmissione di informazioni sul rischio, soprattutto nel caso di giovani individui con rischio assoluto basso ma rischio relativo elevato.

2.3.3 Stima del rischio cardiovascolare a 10 anni vs *lifetime*

I sistemi tradizionali per la predizione del rischio CV stimano il rischio di eventi CV a 10 anni, mentre i modelli predittivi del rischio CV *lifetime* [*ndr:* letteralmente per tutta la vita, in realtà a lungo termine (≥20 anni)] consentono di identificare i soggetti ad alto rischio sia nel breve che nel lungo termine, calcolando il rischio cumulativo derivante anche da condizioni patologiche concomitanti in rapporto alla speranza di vita di un individuo.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

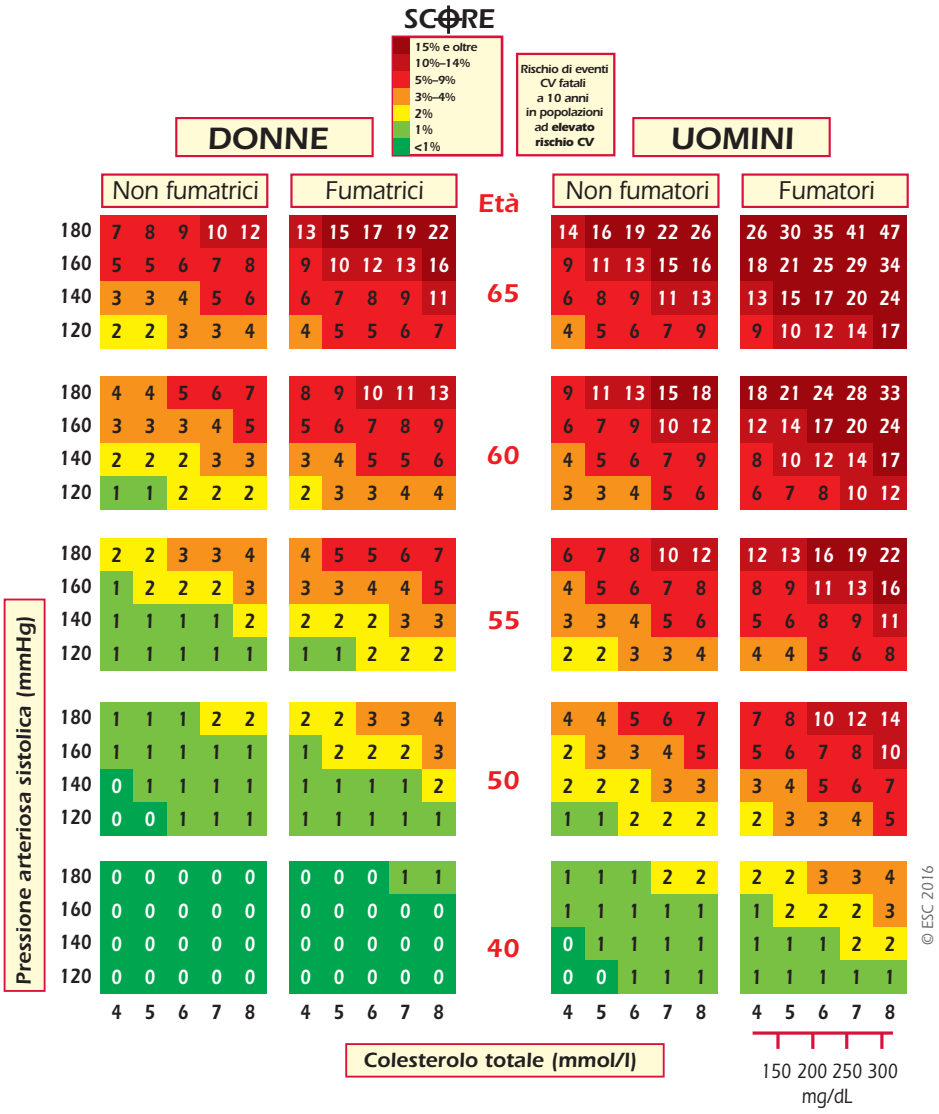

Figura 1. Carta SCORE: rischio di eventi cardiovascolari (CV) fatali a 10 anni nelle popolazioni dei paesi ad alto rischio CV sulla base dei seguenti fattori di rischio: età, sesso, abitudine al fumo, pressione arteriosa sistolica e colesterolemia totale.
SCORE, Systematic Coronary Risk Estimation.

In particolare, il rischio a 10 anni identifica quei soggetti che nel breve periodo possono verosimilmente trarre beneficio dalla terapia farmacologica. In considerazione del fatto che gli effetti del trattamento farmacologico si manifestano piuttosto rapidamente, la terapia può essere impostata in larga misura sulla base del rischio a breve termine, come può essere quello a 10 anni. Il rischio a breve termine, tuttavia, è determinato prevalentemente dall'età e, di conseguenza, solamente un limitato numero di soggetti giovani, in particolare le donne, raggiungono i valori soglia che sanciscono la necessità del trattamento, avallando così l'idea che la stima del rischio *lifetime* possa contribuire a migliorare la comunicazione del rischio specialmente nei soggetti di giovane età e nelle donne.

Non esistono evidenze secondo le quali il rischio *lifetime* possa avere un ruolo nelle decisioni terapeutiche, così come non sono disponibili dati sufficienti che attestino la solidità delle stime del rischio *lifetime* o che identifichino specifici valori soglia per la stratificazione del rischio. In alcuni soggetti ad elevato rischio di mortalità per la coesistenza di condizioni extracardiache l'interpretazione della stima del rischio CV *lifetime* può rivelarsi complessa. Occorre sottolineare, inoltre, che 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 *lifetime* elevato. Per tali motivi, quindi, non viene raccomandato di basare sul rischio *lifetime* la stratificazione del rischio ai fini delle decisioni terapeutiche; tuttavia, al pari del calcolo dell'età in funzione del rischio e del rischio relativo, può rivelarsi uno strumento utile nel comunicare le informazioni sul rischio ai soggetti che, pur presentando elevati livelli dei fattori di rischio, hanno un rischio assoluto di eventi CV a 10 anni basso, come nel caso di alcune persone di giovane

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

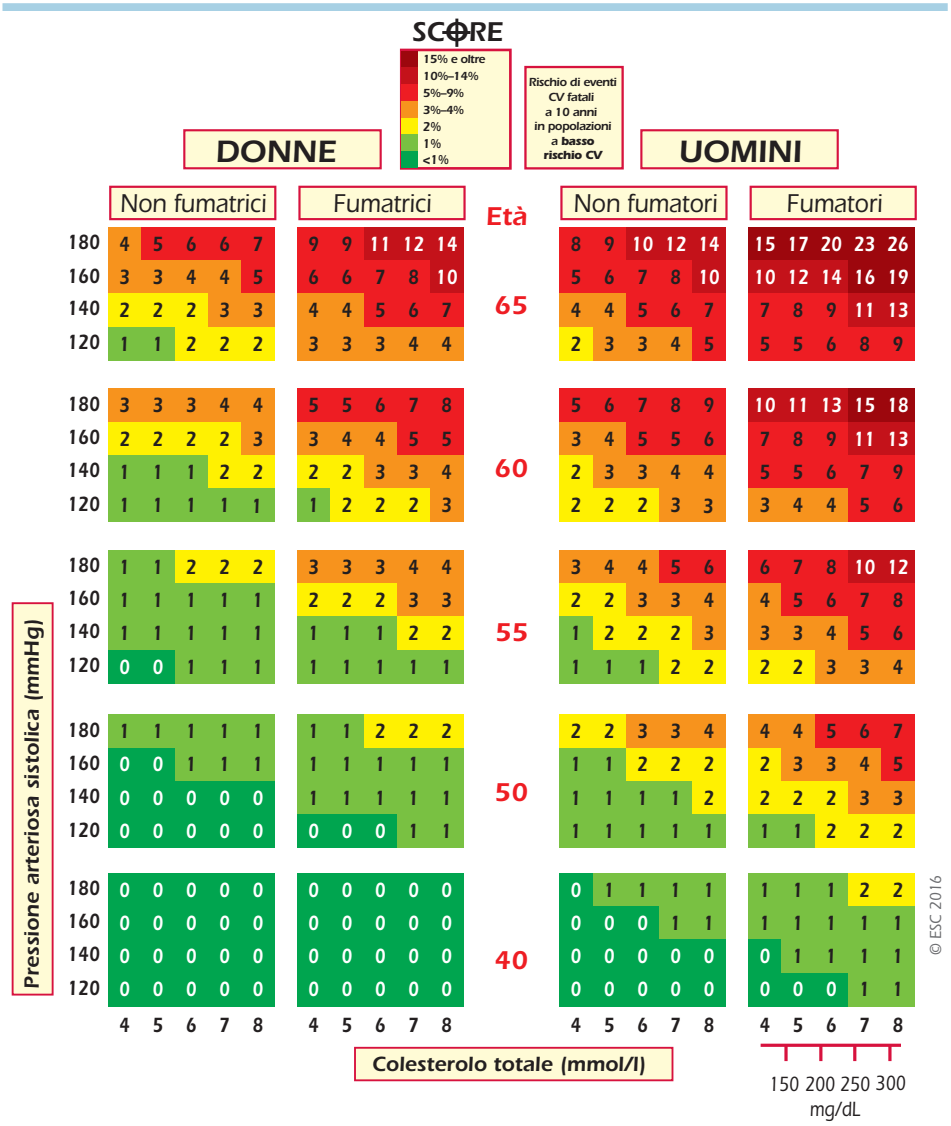

Figura 2. Carta SCORE: rischio di eventi cardiovascolari (CV) fatali a 10 anni nelle popolazioni dei paesi a basso rischio CV sulla base dei seguenti fattori di rischio: età, sesso, abitudine al fumo, pressione arteriosa sistolica e colesterolemia totale.
SCORE, Systematic Coronary Risk Estimation.

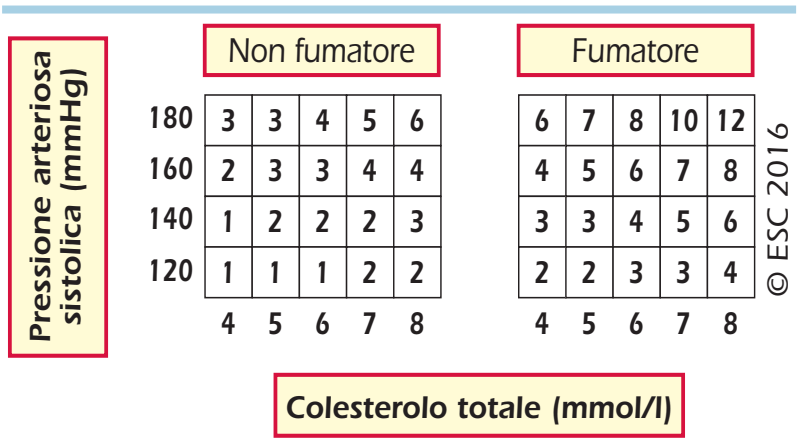

Figura 3. Carta per il rischio relativo derivata dalla carta SCORE. Conversione dei valori di colesterolo da mmol/l in mg/dl: 8 = 310, 7 = 270, 6 = 230, 5 = 190, 4 = 155.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

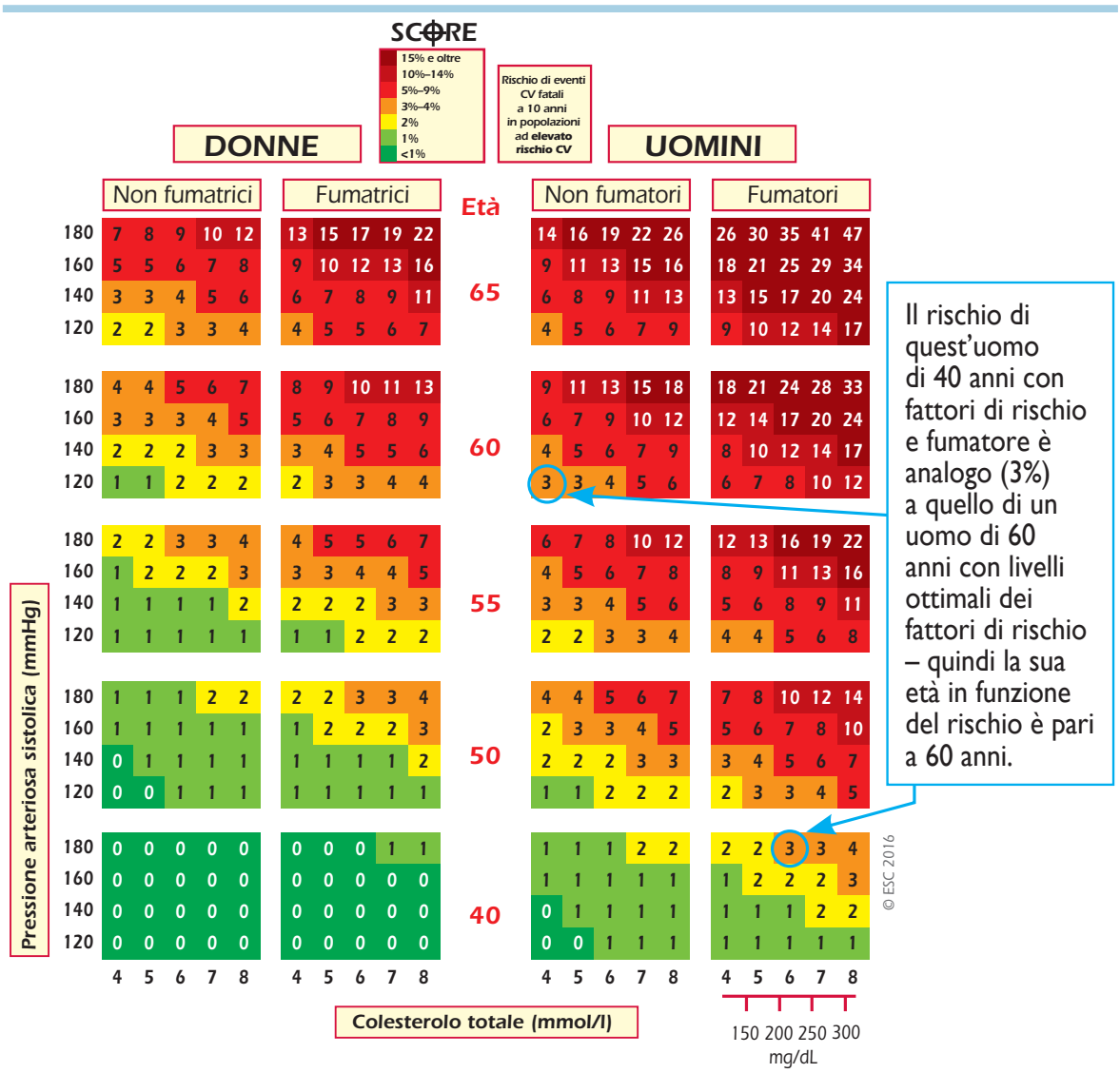

Figura 4. Carta SCORE (da utilizzare per i paesi europei ad alto rischio) che illustra sulla destra come viene calcolata l'età in funzione del rischio.
SCORE, Systematic Coronary Risk Estimation.

età. Indipendentemente dall'approccio utilizzato, in presenza di un rischio assoluto basso, un rischio relativo o un'età in funzione del rischio elevati depongono per la necessità di intervenire fattivamente mediante consigli sullo stile di vita, avendo la consapevolezza che con l'avanzare dell'età verosimilmente dovrà essere preso in considerazione il trattamento farmacologico. Sia l'età in funzione del rischio che il rischio *lifetime* si avvicinano di più al rischio relativo piuttosto che al rischio assoluto, ma nessuno dei due fornisce elementi certi ai fini delle decisioni sulla terapia farmacologica.

2.3.4 Paesi a basso rischio e paesi a rischio elevato o molto elevato

Sono stati presi in considerazione i paesi membri dell'ESC, europei ed extraeuropei, che dispongono di società cardiologiche nazionali.

2.3.4.1 Che cosa si intende per paesi a basso rischio?

Il fatto che in molti paesi europei si sia registrata una diminuzione dei tassi di mortalità CV sta ad indicare che un maggior numero di paesi ricade nella categoria a basso rischio. Anche se la definizione di un qualsiasi cut-off sia arbitraria e, come tale, suscettibile di discussione, in queste linee guida i limiti di cut-off per definire un paese "a basso rischio" sono stati basati sui tassi di mortalità CV aggiustati per età nei soggetti di età 45-74 anni relativi al 2012 (<225/100 000 negli uomini e <175/100 000 nelle donne)[70]. I seguenti paesi sono considerati a basso rischio: Andorra, Austria, Belgio, Cipro, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Islanda, Irlanda, Israele, Italia, Lussemburgo, Malta, Monaco, Olanda, Norvegia, Portogallo, San Marino, Slovenia, Spagna, Svezia, Svizzera e Regno Unito.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

2.3.4.2 Che cosa si intende per paesi ad alto o altissimo rischio?

I paesi ad alto rischio comprendono: Bosnia ed Erzegovina, Croazia, Repubblica Ceca, Estonia, Ungheria, Lituania, Montenegro, Marocco, Polonia, Romania, Serbia, Slovacchia, Tunisia e Turchia.

I paesi ad altissimo rischio molto alto presentano un livello di rischio più che doppio rispetto a quello dei paesi a basso rischio (vale a dire un tasso di mortalità CV >450/100 000 negli uomini e >350/100 000 nelle donne). Inoltre, il rapporto tra maschi e femmine è inferiore rispetto a quello dei paesi a basso rischio, con uno sbilanciamento a sfavore del sesso femminile. I paesi a rischio molto elevato comprendono: Albania, Algeria, Armenia, Azerbaijan, Bielorussia, Bulgaria, Egitto, Georgia, Kazakistan, Kirghizistan, Lettonia, FYR Macedonia, Moldavia, Russia, Siria, Tajikistan, Turkmenistan, Ucraina e Uzbekistan.

2.3.5 Come si utilizzano le carte per la stima del rischio

- Le carte SCORE sono utilizzate nei soggetti apparentemente sani e non in quelli con MCV accertata o affetti da altre condizioni a rischio elevato o molto elevato (es. diabetici [v. Sezione 3a.8] o da insufficienza renale cronica [IRC; v. Sezione 2.4.5.1]) nei quali è comunque necessario intensificare i consigli sul controllo dei fattori di rischio.
- L'utilizzo della carta per il basso rischio è raccomandato per i paesi elencati in precedenza, mentre nei restanti paesi europei e per quelli del bacino mediterraneo deve essere utilizzata la carta per l'alto rischio, tenendo conto che in alcuni casi questa può portare ad una sottostima del rischio nei paesi a rischio molto alto (v. sopra). È da notare che alcuni paesi hanno effettuato una ricalibrazione a livello nazionale per adattare le carte agli andamenti temporali dei tassi di mortalità e di distribuzione dei fattori di rischio. Tali carte ricalibrate consentono verosimilmente una migliore valutazione dei reali livelli di rischio.
- Per stimare il rischio di eventi CV fatali a 10 anni di un soggetto, identificare la tabella corrispondente per sesso, abitudine al fumo ed età (più vicina) e, all'interno dello schema, trovare il riquadro più vicino ai valori pressori e di colesterolemia totale, tenendo conto che la stima del rischio dovrà essere aggiustata al valore superiore con il passaggio alla fascia di età successiva.
- Per quanto non esistano valori soglia universalmente applicabili, a fronte di un aumento del rischio deve essere intensificata la frequenza con la quale fornire consigli appropriati. L'effetto degli interventi sulla probabilità assoluta di sviluppare un evento CV aumenta con l'aumentare del rischio alla linea base, cioè il numero di soggetti da trattare per prevenire un evento (*number needed to treat*, NNT) diminuisce con l'avanzare dell'età.
  - I **soggetti a rischio moderato-basso (rischio SCORE <5%)** [*ndr:* CUORE <20%] devono essere istruiti ad adottare uno stile di vita atto a mantenere la loro condizione di rischio moderato-basso.
  - I **soggetti a rischio elevato (rischio SCORE compreso tra ≥5% e <10%)** [*ndr:* CUORE tra ≥20% e <30%] necessitano dell'intensificazione dei consigli sullo stile di vita e potrebbero trarre beneficio dalla terapia farmacologica.
  - I **soggetti a rischio molto elevato (rischio SCORE ≥10%)** [*ndr:* CUORE ≥30%] richiedono più frequentemente un trattamento farmacologico. Nei soggetti ultrasessantenni, questi valori soglia devono essere interpretati in maniera meno stringente in quanto il rischio correlato alla loro età si attesta solitamente intorno a questi valori, anche quando i livelli degli altri fattori di rischio sono "normali". In particolare, deve essere scoraggiato l'avvio indiscriminato del trattamento farmacologico in tutti i soggetti anziani con livelli di rischio superiori alla soglia del 10%.

Le carte del rischio devono essere utilizzate tenendo conto dei seguenti aspetti:

- Sebbene utili per la stima del rischio, le carte devono essere interpretate nell'ottica delle conoscenze e dell'esperienza proprie di ciascun medico, nonché tenendo conto dei fattori che possono influire sul calcolo del rischio (v. più avanti).
- I soggetti giovani, pur presentando un rischio assoluto a 10 anni basso, possono avere un rischio relativo elevato in quanto gli eventi si verificano più tardivamente nel corso della vita. Le carte del rischio relativo o la stima dell'età in funzione del rischio possono rivelarsi utili per identificare e consigliare questa categoria di soggetti (v. più avanti).

Tabella 5. Categorie di rischio.

Rischio molto elevato	Soggetti che presentano una delle seguenti condizioni: • MCV accertata, clinicamente nota o documentata in maniera inequivocabile ai test di imaging. Per MCV clinicamente nota si intende pregresso IMA, SCA, rivascolarizzazione coronarica o altro intervento di rivascolarizzazione arteriosa, ictus o TIA, aneurisma aortico e arteriopatia periferica. Per MCV documentata in maniera inequivocabile ai test di imaging si intende il riscontro di placche significative alla coronarografia o all'ultrasonografia carotidea, mentre NON comprende un qualsiasi aumento delle variabili continue all'imaging, quali lo spessore medio-intimale carotideo. • DM associato a danno d'organo, come proteinuria, o ad un fattore di rischio maggiore come abitudine al fumo, marcata ipercolesterolemia o marcata ipertensione. • IRC severa (GFR <30 ml/min/1.73 m^2). • Rischio SCORE ≥10% [*ndr:* CUORE ≥30%].
Rischio elevato	Soggetti con: • Livelli marcatamente elevati dei singoli fattori di rischio, in particolare colesterolemia >8 mmol/l (>310 mg/dl) (es. ipercolesterolemia familiare) o PA ≥180/110 mmHg. • La maggior parte degli altri soggetti diabetici (ad eccezione di quelli di giovane età affetti da DM di tipo 1 senza fattori di rischio maggiori che possono essere a rischio moderato-basso). • IRC moderata (GFR 30-59 ml/min/1.73 m^2). • Rischio SCORE compreso tra ≥5% e <10% [*ndr:* CUORE tra ≥20% e <30%].
Rischio moderato	Rischio SCORE compreso tra ≥1% e <5% [*ndr:* CUORE tra ≥5% e <20%]. Molti soggetti di mezza età ricadono in questa categoria.
Basso rischio	Rischio SCORE <1% [*ndr:* CUORE <5%].

DM, diabete mellito; GFR, velocità di filtrazione glomerulare; IMA, infarto miocardico acuto; IRC, insufficienza renale cronica; MCV, malattia cardiovascolare; PA, pressione arteriosa; SCA, sindrome coronarica acuta; SCORE, Systematic Coronary Risk Estimation; TIA, attacco ischemico transitorio.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

- Il rischio risulta più basso nelle donne in quanto è differito di 10 anni – una donna di 60 anni sembra avere un rischio pari a quello di un uomo di 50 anni. Di fatto, le MCV sono causa di mortalità più frequentemente nelle donne che negli uomini.
- Le carte possono essere utilizzate per fornire alcune indicazioni sugli effetti derivanti da una riduzione dei fattori di rischio, tenendo presente che sarà necessario un lasso di tempo prima che si assista ad una diminuzione del rischio e che i risultati degli studi randomizzati controllati siano in grado di fornire una stima più accurata dei benefici degli interventi. In linea generale, smettere di fumare comporta un dimezzamento del rischio.

2.3.6 Fattori che possono influenzare la stima del rischio cardiovascolare globale

Oltre ai classici fattori di rischio CV maggiori inclusi nelle carte del rischio, esistono altri fattori di rischio che possono influire sulla determinazione del rischio CV globale. La Task Force raccomanda di valutare fattori di rischio aggiuntivi nel caso questi consentano di migliorare la stratificazione del rischio (es. mediante il calcolo dell'indice netto di riclassificazione [NRI]) e siano misurabili nella pratica clinica quotidiana. In linea generale, la riclassificazione è particolarmente utile in quei soggetti che presentano un livello di rischio prossimo alla soglia decisionale, ad esempio un rischio SCORE del 5% [*ndr:* CUORE 20%], mentre nei soggetti a rischio molto elevato o molto basso, difficilmente l'impatto dei fattori di rischio aggiuntivi sarà tale da determinare un cambiamento delle decisioni gestionali. Se da un lato la presenza di eventuali modificatori di rischio può verosimilmente tradursi in un rischio stimato più elevato, dall'altro la loro assenza comporta un rischio stimato più basso.

Nella Tabella 4 sono elencati alcuni fattori che rispondono ai criteri sopra menzionati, mentre nei successivi paragrafi si farà riferimento ad altri fattori ancora che, pur essendo stati spesso oggetto di valutazione nella letteratura, non sono risultati tali da determinare una riclassificazione del rischio. Più avanti in questa sezione sarà approfondito il ruolo dell'etnia e di determinate condizioni o patologie che possono associarsi ad un rischio più elevato rispetto a quello stimato, come l'IRC o le malattie autoimmuni. Le modalità con cui i modificatori si correlano al rischio CV possono essere estremamente differenti; ad esempio, la deprivazione sociale o l'essere in sovrappeso hanno un ruolo importante quali "cause delle cause" delle MCV, nel senso che possono associarsi ad elevati livelli dei fattori di rischio tradizionali. L'anamnesi familiare può riflettere un insieme di componenti sia ambientali comportamentali che genetiche. Alcuni marcatori, come la determinazione del calcio coronarico mediante tomografia computerizzata (TC), sono indicatori di patologia piuttosto che fattori di rischio predisponenti allo sviluppo di malattia.

2.3.7 Categorie di rischio: priorità

I soggetti a rischio più elevato sono quelli che traggono maggior beneficio dagli interventi di prevenzione e questo deve orientare la definizione delle priorità.

2.3.8 Livelli target dei fattori di rischio

Nella Tabella 6 sono riportati i livelli target ottimali dei principali fattori di rischio CV.

2.3.9 Conclusioni

La stima del rischio CV globale rimane un punto fondamentale di queste linee guida. Le priorità (categorie di rischio) definite in questa sezione sono per uso clinico e riflettono il fatto che i soggetti ad elevato rischio di sviluppare MCV sono quelli che traggono maggiori benefici dagli interventi di prevenzione. Questo approccio deve essere complementare alle iniziative di sanità pubblica volte a ridurre i livelli dei fattori di rischio nella comunità e a promuovere uno stile di vita sano. I principi che regolano la stima del rischio e la definizione delle priorità sono l'espressione del tentativo di rendere semplici e comprensibili le questioni complesse, che devono comunque essere interpretate in base alla profonda conoscenza che ciascun medico ha dei propri pazienti e in base all'orientamento e alle situazioni locali.

Tabella 6. Livelli target ottimali dei principali fattori di rischio cardiovascolare.

Fumo	Evitare qualsiasi esposizione al fumo.
Alimentazione	Ridurre l'introito di grassi saturi, privilegiando prodotti integrali, verdura, frutta e pesce.
Attività fisica	Praticare almeno 150 min di attività fisica aerobica moderata alla settimana (30 min per 5 giorni/settimana) o 75 min di attività fisica aerobica vigorosa alla settimana (15 min per 5 giorni/settimana) o una combinazione delle due.
Peso corporeo	BMI 20-25 kg/m^2. Circonferenza vita <94 cm (negli uomini) e <80 cm (nelle donne).
Pressione arteriosa	<140/90 mmHg[a].
Lipidi[b] C-LDL è il target primario[c]	**Rischio molto elevato: <1.8 mmol/l (70 mg/dl)** o una riduzione ≥50% se i livelli basali sono compresi tra 1.8 e 3.5 mmol/l (70 e 135 mg/dl)[d]. **Rischio elevato: <2.6 mmol/l (<100 mg/dl)** o una riduzione ≥50% se i livelli basali sono compresi tra 2.6 e 5.2 mmol/l (100 e 200 mg/dl). **Rischio moderato-basso: <3.0 mmol/l (<115 mg/dl).**
C-HDL	Nessun target ma livelli >1.0 mmol/l (>40 mg/dl) negli uomini e >1.2 mmol/l (>45 mg/dl) nelle donne sono indicativi di basso rischio.
Trigliceridi	Nessun target ma livelli <1.7 mmol/l (<150 mg/dl) sono indicativi di basso rischio, mentre livelli più elevati devono indurre a ricercare altri fattori di rischio.
Diabete	HbA1c <7% (<53 mmol/mol).

BMI, indice di massa corporea; C-HDL, colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità; C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; HbA1c, emoglobina glicata.
[a]Valori pressori <140/90 mmHg costituiscono il target generale, ma possono essere superiori nei pazienti anziani fragili o inferiori nella maggior parte dei pazienti diabetici (v. sezione 3a.8) ed in alcuni pazienti a rischio (molto) elevato non affetti da diabete in grado di tollerare più farmaci antipertensivi (v. sezione 3a.9).
[b]Il colesterolo non-HDL costituisce un target alternativo ragionevole e pratico in quanto la sua determinazione non richiede il digiuno. Nei soggetti a rischio molto elevato, elevato o moderato-basso sono raccomandati target secondari di colesterolo non-HDL rispettivamente di: <2.6, <3.4 e <3.8 mmol/l (<100, <130 e <145 mg/dl). Per maggiori dettagli si rimanda alla sezione 3a.7.10.
[c]È stato considerato il fatto che i medici di medicina generale potrebbero preferire un unico obiettivo generale di C-LDL pari a 2.6 mmol/l (100 mg/dl) ma, pur riconoscendo la semplicità di tale approccio e la sua potenziale utilità in alcuni contesti, esistono maggiori evidenze scientifiche a supporto dei tre target in funzione del livello di rischio.
[d]Questa è la raccomandazione generale per i soggetti a rischio molto elevato, ma occorre sottolineare che per i pazienti con insufficienza renale cronica le evidenze sono meno consolidate.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

Le lacune nelle evidenze

- In nessuno degli RCT più recenti è stato adottato un approccio al rischio globale ai fini della valutazione e della gestione del rischio.
- I soggetti giovani, le donne, gli anziani e le minoranze etniche continuano ad essere sottorappresentati negli studi clinici.
- È necessario un confronto sistematico delle attuali linee guida internazionali allo scopo di definire chiaramente quali siano gli aspetti condivisi e quali i motivi delle discrepanze.

2.4 Altri marcatori di rischio

2.4.1 Storia familiare/(epi)genetica

Messaggi chiave

- Una storia familiare di MCV precoce in parenti di primo grado, prima dei 55 anni se uomini e prima dei 65 anni se donne, comporta un aumento del rischio CV.
- Alcuni marcatori genetici sono associati ad aumentato rischio CV, ma il loro impiego nella pratica clinica non è raccomandato.

Raccomandazioni per la valutazione della storia familiare/(epi) genetica

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
Come parte della valutazione del rischio CV è raccomandata la valutazione della storia familiare di MCV precoce (definita come evento CV fatale o non fatale e/o diagnosi accertata di MCV in parenti di primo grado prima dei 55 anni se uomini o prima dei 65 anni se donne).	I	C	71
Per la valutazione del rischio CV non è raccomandato l'uso generalizzato dei test basati sull'analisi del DNA.	III	B	72,73

CV, cardiovascolare; MCV, malattia cardiovascolare.
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenze bibliografiche a supporto delle raccomandazioni.

2.4.1.1 Storia familiare

Una storia familiare di MCV precoce rappresenta un indicatore semplice, anche se grezzo, del rischio di sviluppare un evento CV e riflette tanto la suscettibilità genetica quanto le caratteristiche ambientali condivise all'interno di uno stesso nucleo familiare[71]. Un'anamnesi familiare positiva per MCV precoce è associata ad aumentato rischio CV a breve termine e *lifetime*[74]. Nei pochi studi che hanno preso in esame l'impatto sia della storia familiare che degli score di rischio genetico, la storia familiare è risultata significativamente associata all'incidenza di eventi CV dopo aggiustamento per lo score di rischio genetico[75,76]. Esistono solamente pochi dati a sostegno della storia familiare quale determinante in grado di migliorare la predizione di eventi CV in aggiunta ai tradizionali fattori di rischio CV[77-79], probabilmente quale conseguenza delle differenti definizioni di storia familiare adottate[80] e del fatto che i tradizionali fattori di rischio CV rendono ragione in parte dell'impatto della storia familiare.

La presenza di una storia familiare di MCV precoce è un'informazione semplice ed economica da ottenere che dovrebbe essere parte integrante della valutazione del rischio CV in tutti i soggetti; può inoltre costituire un modificatore del rischio che influisce sulla scelta della strategia ottimale in quei soggetti con punteggi di rischio SCORE [*ndr:* o CUORE] vicini alla soglia decisionale: una storia familiare positiva deporrebbe a favore di interventi più intensivi, laddove una storia familiare negativa porterebbe ad optare per un trattamento meno intensivo[77].

2.4.1.2 Marcatori genetici

In alcune condizioni, come l'ipercolesterolemia familiare (FH), lo screening genetico e gli interventi di consulenza genetica si rivelano efficaci (v. Sezione 3a.7.9). In questo paragrafo verrà discusso lo screening genetico nei soggetti ad alto rischio CV della popolazione generale.

Alcuni recenti studi di associazione sull'intero genoma (*genome-wide*) hanno identificato alcuni geni candidati che risultano correlati con il rischio di sviluppare una MCV. Tenuto conto che l'impatto dei singoli polimorfismi genetici è alquanto modesto, nella maggioranza degli studi sono stati utilizzati score genetici per determinare la componente genetica. Resta tuttavia dibattuto quali siano i geni ed i rispettivi polimorfismi a singolo nucleotide da includere in uno score di rischio genetico e quale metodo debba essere adottato per calcolare tale score.

La maggior parte degli studi prospettici hanno evidenziato un'associazione significativa tra gli score genetici e il rischio di MCV incidente dopo aggiustamento per i principali fattori di rischio CV, con un rischio relativo variabile tra 1.02 e 1.49 per ogni incremento di un punto nello score[77]. In circa la metà degli studi, lo score genetico si è dimostrato in grado di predire lo sviluppo di eventi CV aldilà dei tradizionali fattori di rischio CV (sulla base dell'NRI). L'NRI, una misura statistica che quantifica l'utilità di determinate variabili aggiuntive inglobate nelle formule per il calcolo del rischio[77], è migliorato in maniera consistente quando l'analisi era ristretta ai partecipanti a rischio intermedio, mentre non si è osservato alcun miglioramento significativo quando l'analisi comprendeva i partecipanti ad alto rischio[75,81]. In uno studio è stato stimato che la misurazione di uno score di rischio genetico specifico per CAD in aggiunta ai classici fattori di rischio consentirebbe di prevenire un evento coronarico ogni 318 soggetti a rischio intermedio sottoposti a screening[81]. Occorre sottolineare, tuttavia, che la frequenza dei polimorfismi può variare da una popolazione all'altra, determinando risultati differenti[76,82,83]. Recentemente, uno score di rischio genetico basato su 27 varianti genetiche ha consentito di identificare i soggetti ad aumentato rischio di sviluppare un evento coronarico che possono trarre il massimo beneficio dalla terapia con statine, anche dopo aggiustamento per storia familiare di CAD[84]. Ciononostante, è probabile che alcune delle associazioni descritte siano state dovute al caso[85], pertanto sono necessari ulteriori studi che confermino tali riscontri positivi.

Attualmente sono in commercio diversi test che permettono di effettuare un'analisi pressoché completa dell'intero genoma di un individuo e vengono esercitate forti pressioni affinché le informazioni che se ne possono ricavare siano utilizzate per predire il rischio genetico e affinché il test genetico sia eseguito di routine[86]. Tuttavia, non essendovi un'opinione condivisa su quali marcatori genetici debbano essere inclusi, su come gli score di rischio genetico debbano essere calcolati e per i dubbi che sussistono circa la loro capacità di migliorare la predizione del rischio CV, l'uso dei marcatori genetici non è raccomandato ai fini della stima del rischio CV.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

2.4.1.3 Epigenetica

L'epigenetica è lo studio delle modificazioni chimiche a carico del DNA che influiscono sulla regolazione dell'espressione genica. La metilazione di geni correlati ai fattori di rischio CV è associata ad una variazione dei livelli dei fattori di rischio CV[87,88], così come bassi livelli di metilazione del DNA sono associati ad un aumentato rischio di CAD o ictus[89]. Non esistono tuttavia informazioni sulla capacità dei marcatori epigenetici nel migliorare la stima del rischio CV in aggiunta ai classici fattori di rischio e, per tale motivo, lo screening epigenetico per MCV non è raccomandato.

Le lacune nelle evidenze

- Deve essere valutato l'impatto della variabile "storia familiare" quando inserita nell'attuale sistema SCORE per il calcolo del rischio.
- Gli studi futuri dovranno valutare i vari score di rischio genetico dal punto di vista della loro capacità di migliorare la stima del rischio CV in popolazioni differenti e del numero di eventi in grado di prevenire, nonché la costo-efficacia dell'inclusione dei dati genetici nella valutazione del rischio.

2.4.2 Fattori di rischio psicosociali

Messaggi chiave

- Un livello socio-economico basso, la mancanza di supporto sociale, lo stress lavorativo o familiare, l'ostilità, la depressione e l'ansia, così come altri disturbi mentali sono tutti fattori che contribuiscono al rischio di sviluppare una MCV e al peggioramento della prognosi dei pazienti con MCV; viceversa, l'assenza di tali condizioni si associa ad un minor rischio di sviluppare una MCV e ad una prognosi migliore.
- I fattori di rischio psicosociali possono ostacolare l'aderenza alla terapia e vanificare gli sforzi per migliorare lo stile di vita e promuovere la salute sia tra i pazienti sia nella popolazione generale.

Raccomandazione per la valutazione dei fattori di rischio psicosociali

Raccomandazione	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
Nei soggetti ad elevato rischio CV o con MCV accertata deve essere presa in considerazione la valutazione dei fattori di rischio psicosociali, mediante colloquio clinico o questionari standardizzati, al fine di identificare eventuali fattori che possono ostacolare le modifiche dello stile di vita o l'aderenza alla terapia.	IIa	B	90-92

CV, cardiovascolare; MCV, malattia cardiovascolare.
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenze bibliografiche a supporto della raccomandazione.

Una condizione socio-economica disagiata, definita come bassa scolarità, basso reddito, lavoro di basso livello e abitare in una zona residenziale povera, comporta un aumentato rischio di CAD, con un rischio relativo (RR) di mortalità per CAD pari a 1.3-2.0[93,94]. Rispetto al punteggio di rischio di Framingham, l'aggiunta dello stato di deprivazione sociale fra le variabili considerate per la stima del rischio CV ha consentito la riclassificazione del rischio in un numero considerevole di casi[45].

Le persone che vivono da sole o che non hanno una vita di relazione presentano un aumentato rischio di morte prematura dovuta a CAD. Allo stesso modo, la mancanza di supporto sociale comporta un aumentato rischio di CAD ed un peggioramento della prognosi nei soggetti affetti[95].

Condizioni di stress mentale acuto, dovute ad eventi stressanti quali una calamità naturale o a fattori di stress personali (es. un insuccesso o altri avvenimenti gravi della vita) determinanti forti emozioni negative (es. esplosioni di rabbia o dolore), possono innescare una sindrome coronarica acuta (SCA)[96]. In seguito alla perdita di una persona cara, l'incidenza di infarto miocardico acuto (IMA) è 21 volte più elevata nelle prime 24h e si riduce progressivamente nei giorni successivi[97].

Lo stress lavorativo cronico (es. per numero eccessivo di ore lavorative, reiterata effettuazione di lavoro straordinario, pressioni psicologiche eccessive, ingiustizie, tensioni sul posto di lavoro) costituisce un fattore predittivo di CAD incidente precoce negli uomini [RR ~1.2-1.5][98]. Inoltre, prolungate condizioni di vita familiare stressanti sono associate ad un aumentato rischio di CAD [RR ~2.7-4.0][99,100].

La depressione clinica ed i sintomi depressivi sono fattori predittivi di CAD incidente (RR 1.6 e 1.9, rispettivamente)[101] e ne peggiorano la prognosi (RR 1.6 e 2.4, rispettivamente)[92,96,101,102]. L'esaurimento vitale, per lo più ascrivibile ai sintomi somatici che caratterizzano la depressione, è risultato associato in maniera significativa a CAD incidente (rischio attribuibile di popolazione del 27.7% nelle donne e del 21.1% negli uomini), con un significativo incremento dell'NRI[103]. Anche gli attacchi di panico determinano un aumento del rischio di eventi coronarici incidenti (RR 4.2)[104]. L'ansia costituisce un fattore di rischio indipendente per CAD incidente (RR 1.3)[93], morte CV post-IMA (odds ratio [OR] 1.2)[105] ed eventi coronarici (OR 1.7)[106].

Dati metanalitici indicano che i pazienti schizofrenici hanno un rischio di MCV incidente, CAD e ictus 1.5, 1.2 e 1.7 volte, rispettivamente, più elevato, mentre i pazienti con disturbo post-traumatico da stress presentano un rischio di CAD incidente 1.3 volte più elevato anche dopo aggiustamento per i sintomi depressivi[108].

L'ostilità è una componente della personalità, contraddistinta da un quadro pervasivo di sfiducia, da uno stato di collera e rabbia e dalla tendenza a comportamenti aggressivi e di disadattamento sociale. Una metanalisi ha confermato che la rabbia e l'ostilità sono associate ad un lieve ma significativo aumento del rischio di eventi CV sia nella popolazione sana che nei pazienti affetti da MCV (RR 1.2)[109]. La personalità di tipo D (ovvero *distressed*) implica una persistente tendenza ad esperire tutta una serie di emozioni negative (affettività negativa) e ad inibire l'espressione delle emozioni e dei comportamenti nelle relazioni interpersonali (inibizione sociale). La personalità di tipo D è risultata un fattore predittivo di prognosi negativa nei pazienti con CAD (RR 2.2)[110].

In molte situazioni, i fattori di rischio psicosociali tendono a raggrupparsi nella medesima categoria di soggetti o gruppi. Ad esempio, è molto probabile che i soggetti di condizione socio-economica bassa e/o con stress cronico siano depressi, ostili e socialmente isolati[111]. Nello studio INTERHEART, un "cluster" di fattori di rischio psicosociali (deprivazione sociale, stress lavorativo o familiare e depressione) è risultato associato ad un aumentato rischio di infarto miocardico (IM) (RR 3.5

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

nelle donne e 2.3 negli uomini), con un rischio attribuibile di popolazione del 40% nelle donne e del 25% negli uomini[112].

Uno stile di vita poco sano (soprattutto l'abitudine al fumo, un'alimentazione inappropriata e una scarsa attività fisica) e una mancata aderenza alle raccomandazioni sulle modifiche comportamentali o alla terapia medica sono tutti meccanismi che correlano i fattori psicosociali ad un aumento del rischio di MCV[93,113]. Inoltre, la depressione e/o lo stress cronico si associano ad alterazioni del sistema nervoso autonomo, a livello dell'asse ipotalamico-pituitario, e del sistema endocrino, con conseguenti ripercussioni sui processi infiammatori ed emostatici, sulla funzione endoteliale e sulla perfusione miocardica[111]. Nei pazienti depressi, il riscontro di un aumentato rischio può essere in parte ascrivibile anche agli effetti avversi degli antidepressivi triciclici[91].

La valutazione dei fattori di rischio psicosociali deve essere presa in considerazione nei pazienti e nei soggetti che presentano fattori di rischio CV, in quanto possono determinare una modificazione della stima del rischio CV, specie quando i punteggi di rischio SCORE [*ndr:* o CUORE] sono vicini alla soglia decisionale. Inoltre, i fattori psicosociali possono contribuire ad identificare eventuali impedimenti che possono ostacolare l'adozione delle modifiche dello stile di vita e l'aderenza alla terapia. In molti paesi sono disponibili nelle rispettive lingue strumenti standardizzati per la valutazione dei fattori psicosociali[90]; in alternativa, questa può essere effettuata preliminarmente al momento del colloquio clinico con il medico, come descritto in Tabella 7.

Un livello di istruzione minimo secondo quanto previsto dalle normative di ciascun paese e/o un "sì" come risposta ad una o più domande depongono per un aumentato rischio CV e possono essere considerati quali modificatori del rischio CV (v. Sezione 2.3.6). I fattori di rischio psicosociali devono essere trattati secondo quanto indicato nella Sezione 3a.2.

Tabella 7. Interrogativi fondamentali per la valutazione dei fattori di rischio psicosociali nella pratica clinica.

Condizione socio-economica bassa	Qual è il suo livello di istruzione? È un lavoratore manuale?
Stress lavorativo e familiare	È in grado di rispondere alle esigenze lavorative? Riceve una retribuzione adeguata? Ha problemi gravi con sua moglie?
Isolamento sociale	Vive da solo? Ha un amico intimo? Ha perso un parente o un amico caro nell'ultimo anno?
Depressione	Si sente giù, depresso e senza speranza? Ha perso interesse e piacere nella vita?
Ansia	Si sente improvvisamente insicuro o in preda al panico? Non riesce spesso a fermare o controllare l'agitazione?
Ostilità	Si arrabbia spesso per sciocchezze? Si sente spesso infastidito dalle abitudini altrui?
Personalità di tipo D	In generale, si sente spesso ansioso, irritabile o depresso? Evita di condividere i suoi pensieri ed i suoi sentimenti con gli altri?
Disturbo post-traumatico da stress	Ha subito un evento traumatico? Soffre di incubi notturni o pensieri intrusivi?
Altri disturbi mentali	Soffre di altri disturbi mentali?

La lacuna nelle evidenze

- Resta da definire se lo screening routinario dei fattori di rischio psicosociali possa contribuire a ridurre l'incidenza di eventi coronarici futuri.

2.4.3 Biomarcatori circolanti e urinari

Messaggi chiave

- I biomarcatori CV circolanti e urinari sono di utilità pressoché nulla quando inseriti nella valutazione del rischio CV mediante il sistema SCORE.
- È stato documentato un bias di pubblicazione nell'ambito dei nuovi biomarcatori di rischio CV, che porta a sovrastimare la forza dell'associazione e il loro potenziale valore aggiunto.

Raccomandazione per la valutazione dei biomarcatori circolanti e urinari

Raccomandazione	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
La valutazione routinaria dei biomarcatori circolanti o urinari non è raccomandata per migliorare la stratificazione del rischio CV.	III	B	114,115

CV, cardiovascolare.
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenze bibliografiche a supporto della raccomandazione.

In linea generale, i biomarcatori possono essere classificati in biomarcatori di infiammazione (come la proteina C-reattiva ad alta sensibilità [hsPCR] e il fibrinogeno), biomarcatori di trombosi (come l'omocisteina e la fosfolipasi A2 associata alle lipoproteine), marcatori coinvolti nel metabolismo glucidico e lipidico (come le apolipoproteine) e marcatori organo-specifici (come quelli renali e cardiaci). Tuttavia, ai fini della stima del rischio CV globale, queste distinzioni hanno generalmente una scarsa rilevanza, così come ai fini della stratificazione del rischio (vale a dire della predizione di eventi CV futuri) ha poca importanza se un biomarcatore abbia una correlazione causale con gli eventi CV o sia un marker di MCV preclinica.

La hsPCR è il marker biochimico in assoluto più ampiamente studiato e discusso. Diversi studi prospettici di ampie dimensioni hanno dimostrato in maniera univoca il valore complementare della hsPCR quale fattore di rischio aggiuntivo ai molteplici fattori metabolici e di basso grado di infiammazione, con un RR prossimo a quello dei tradizionali fattori di rischio CV. Ciononostante, il suo contributo nell'ambito dei metodi attualmente disponibili per la valutazione del rischio sembra limitato[116].

Da quanto emerso da diverse metanalisi e revisioni sistematiche, quasi tutti gli altri biomarcatori circolanti e urinari hanno dimostrato una scarsa, se non nulla, capacità di migliorare la classificazione del rischio, anche se il valore aggiunto di ciascuno di essi è stato testato in maniera estremamente difforme[114,115], lasciando denotare chiaramente un "reporting bias"[117]. I biomarcatori organo-specifici possono essere utili per orientare la terapia in particolari circostanze (es. la presenza di albuminuria nei pazienti ipertesi o diabetici può essere predittiva di disfunzione renale con conseguente necessità di trattamenti nefroprotettivi) (v. Sezione 3a).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

Qualora, malgrado queste raccomandazioni, i marker biochimici siano utilizzati come modificatori del rischio, è importante tenere presente che il riscontro di un profilo del biomarcatore sfavorevole può tradursi in un rischio leggermente più elevato, mentre il riscontro di un profilo favorevole si associa ad un rischio più basso rispetto a quello calcolato. Non è ancora noto quanto il rischio stimato possa essere influenzato da tali biomarker, anche se l'entità della variazione è comunque sempre inferiore ai RR (aggiustati) riportati nella letteratura[118]. Pertanto, in questi pazienti, specie se con profilo di rischio intermedio, sono giustificabili solo minimi aggiustamenti del rischio calcolato, e quelli che ricadono inequivocabilmente nella categoria a basso o ad alto rischio non devono essere riclassificati in base ai livelli dei marcatori biochimici[119].

Le lacune nelle evidenze

- Non tutti i biomarcatori circolanti e urinari potenzialmente utili sono stati sottoposti ad una valutazione attualizzata del loro valore aggiunto nella predizione del rischio CV quando integrati ai classici fattori di rischio.
- I biomarcatori possono rivelarsi utili in determinate categorie di soggetti, ma comunque sono stati valutati solamente in un numero limitato di studi.
- Il ruolo della metabolomica quale insieme di fattori di rischio CV per migliorare la stima del rischio CV in aggiunta ai tradizionali fattori di rischio necessita di ulteriore valutazione.

2.4.4 Determinazione del danno vascolare preclinico

Messaggi chiave

- In linea generale, lo screening routinario con metodiche di imaging al fine di predire lo sviluppo di eventi CV futuri non è raccomandato nella pratica clinica.
- Alcune metodiche di imaging possono essere prese in considerazione come modificatori del rischio per la stima del rischio CV, vale a dire in quei soggetti con un rischio CV stimato prossimo alla soglia decisionale sulla base dei classici fattori di rischio maggiori.

Raccomandazioni per l'impiego delle metodiche di imaging

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
La quantificazione del calcio coronarico può essere presa in considerazione quale modificatore del rischio nella valutazione del rischio CV.	IIb	B	120-125
L'identificazione di placche aterosclerotiche mediante ultrasonografia carotidea può essere presa in considerazione quale modificatore del rischio nella valutazione del rischio CV.	IIb	B	126-128
L'indice caviglia-braccio può essere preso in considerazione quale modificatore del rischio nella valutazione del rischio CV.	IIb	B	129-132
Per la valutazione del rischio CV non è raccomandato lo screening con ultrasonografia carotidea per la misurazione dello spessore medio-intimale.	III	A	128,133

CV, cardiovascolare.
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenze bibliografiche a supporto delle raccomandazioni.

Per quanto la maggior parte degli eventi CV siano imputabili ai tradizionali fattori di rischio, esiste una variazione consistente del grado di aterosclerosi, portando ad un costante interesse nell'impiego di tecniche di imaging non invasive che possano contribuire ad valutazione del rischio CV più accurata. Nei soggetti che presentano un rischio CV vicino alla soglia decisionale sulla base dei classici fattori di rischio maggiori, alcune metodiche di imaging possono essere prese in considerazione come modificatori del rischio allo scopo di migliorare la predizione del rischio e facilitare il processo decisionale.

2.4.4.1 Calcio coronarico

La determinazione del calcio coronarico può essere effettuata mediante TC a fascio di elettroni o multistrato. La presenza di calcificazioni coronariche è indicativa di aterosclerosi preclinica[134], ma di contro non sempre le arterie aterosclerotiche presentano delle calcificazioni. L'estensione delle calcificazioni coronariche è correlata con l'entità del carico totale di placca[134]. Il calcio coronarico non è indicativo della stabilità o instabilità di una placca aterosclerotica[135]. Nei pazienti con SCA è stata documentata una maggior estensione del calcio coronarico rispetto ai soggetti senza CAD[136].

Nei vari studi la quantificazione del calcio coronarico è stata effettuata avvalendosi quasi sempre dello stesso metodo, utilizzando nella maggior parte dei casi il punteggio di Agatston[137]. Il valore del punteggio può essere incrementato ulteriormente qualora sia presa in considerazione anche la distribuzione per età e sesso all'interno dei percentili. Un punteggio di calcio coronarico ≥300 unità Agatston o ≥75° percentile per età, sesso ed etnia depone per aumentato rischio CV.

Il calcio coronarico mostra un valore predittivo negativo estremamente elevato, in quanto un punteggio di Agatston pari a 0 ha un valore predittivo negativo quasi del 100% nell'escludere la presenza di un significativo restringimento del lume coronarico[120]. Tuttavia, il valore predittivo negativo del calcio coronarico è stato messo in discussione da alcuni studi, nei quali sono state osservate stenosi significative anche in assenza di calcio coronarico[121]. In numerosi studi prospettici è stata evidenziata una correlazione tra calcio coronarico e CAD e il punteggio di Agatston si è dimostrato essere un fattore predittivo indipendente di CAD[122]. Da sottolineare che la determinazione del calcio coronarico in aggiunta ai tradizionali fattori di rischio può contribuire ad una stima del rischio CV più accurata[123], pertanto può essere presa in considerazione nei soggetti con un rischio SCORE intorno al 5% o 10% [*ndr:* CUORE 20-30%][124,125].

Alcuni recenti studi hanno documentato la presenza di calcio coronarico anche in popolazioni a basso rischio, ma resta da dimostrare se possa conferire un valore predittivo aggiuntivo per eventi CV[138-140].

Esistono delle preoccupazioni relativamente ai costi e all'esposizione a radiazioni ionizzanti. Per la determinazione del punteggio di calcio coronarico, l'esposizione a radiazioni ionizzanti con tecniche adeguatamente selezionate è pari a ~1 mSv.

2.4.4.2 Ultrasonografia carotidea

Studi di popolazione hanno evidenziato una correlazione tra la gravità dell'aterosclerosi in un distretto arterioso e il coinvolgimento di altre arterie[126]. Pertanto, l'identificazione pre-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

coce di un'arteriopatia nei soggetti apparentemente sani si è focalizzata sul distretto arterioso periferico e in particolare su quello carotideo. La valutazione del rischio mediante ultrasonografia carotidea è incentrata sulla misurazione dello spessore medio-intimale (IMT) e sull'identificazione delle placche aterosclerotiche e delle loro caratteristiche.

L'ispessimento medio-intimale è considerato non solo un indice precoce di aterosclerosi ma anche di ipertrofia/iperplasia delle cellule muscolari lisce. Il rischio CV aumenta progressivamente con l'aumentare dell'IMT[126] e un valore soglia >0.9 mm è considerato patologico. Il rischio di ictus associato all'IMT aumenta in modo non lineare, vale a dire aumenta più rapidamente al decrescere dei valori di IMT; anche il rischio di eventi cardiaci risulta acorrelato all'IMT in maniera non lineare[127]. L'entità dell'ispessimento medio-intimale carotideo rappresenta un fattore predittivo indipendente di MCV, in misura maggiore nelle donne rispetto agli uomini.

La mancanza di una definizione univoca e di metodi di misurazione dell'IMT standardizzati, così come l'elevata variabilità e la bassa riproducibilità intraindividuale hanno suscitato diverse perplessità. In una recente metanalisi, l'IMT non è risultato conferire alcun valore aggiunto rispetto allo score di rischio di Framingham nel predire lo sviluppo di eventi CV futuri, persino nei soggetti a rischio intermedio[128]. Di conseguenza, la misurazione sistematica dell'IMT all'ultrasonografia carotidea non viene raccomandata per migliorare la valutazione del rischio.

La placca carotidea viene definita generalmente come un ispessimento parietale focale di almeno >50% rispetto alla parete vasale circostante o come un IMT ≥1.5 mm con protrusione focale all'interno del lume del vaso[141]. Le placche si caratterizzano per numero, dimensioni, irregolarità ed ecodensità (ecolucenti vs calcifiche) e sono correlate al rischio di eventi sia coronarici che cerebrovascolari. La presenza di placche ecolucenti è associata ad un rischio più elevato di eventi cerebrovascolari ischemici rispetto alle placche calcifiche[127]. Numerosi studi hanno evidenziato come la misurazione dell'estensione e dello spessore della placca in aggiunta al solo IMT consenta una migliore stima degli eventi CV; pertanto, pur in assenza di analisi formali di riclassificazione, la valutazione della placca all'ultrasonografia carotidea può essere presa in considerazione in alcuni casi ai fini di una stima del rischio CV più accurata.

2.4.4.3 Rigidità arteriosa

La rigidità arteriosa viene solitamente definita in base alla misurazione della velocità di propagazione dell'onda di polso (PWV) aortica o all'"augmentation index". Un aumento della rigidità arteriosa è generalmente correlato al danno della parete arteriosa, come dimostrato in popolazioni di pazienti ipertesi[142]. Per quanto la relazione tra rigidità aortica ed eventi CV sia di tipo continuo, è stato suggerito un valore soglia di PWV di 12 m/s come limite conservativo per stimare un'alterazione significativa della funzione aortica in ipertesi di mezza età. Una metanalisi ha dimostrato che la rigidità arteriosa costituisce un fattore predittivo di eventi CV futuri, nonché consente di migliorare la classificazione del rischio[142], ma la validità di tali conclusioni è stata messa in discussione per la presenza di un evidente bias di pubblicazione[117]. Pertanto, la Task Force ritiene che la misurazione della rigidità arteriosa possa rivelarsi un utile marker biochimico per una stima del rischio più accurata nei pazienti con un rischio calcolato prossimo alla soglia decisionale, ma non ne raccomanda l'impiego sistematico nella popolazione generale ai fini della valutazione del rischio.

2.4.4.4 Indice caviglia-braccio

L'indice caviglia-braccio (ABI) è un test semplice e riproducibile per identificare i pazienti asintomatici affetti da aterosclerosi. Un ABI <0.9 è indicativo di una stenosi ≥50% tra l'aorta e le arterie distali degli arti inferiori. In virtù della sua discreta sensibilità (79%) e specificità (90%)[131], un ABI <0.90 costituisce un marker attendibile di arteriopatia periferica[129]. Un valore di ABI suggestivo di arteriopatia periferica significativa fornisce un valore aggiunto per l'anamnesi, dato che un ABI <0.9 esclude la presenza di tipica claudicatio nel 50-89% dei pazienti[130] e può essere riscontrato nel 12-27% dei soggetti asintomatici di età >55 anni.

L'ABI è inversamente correlato al rischio di eventi CV[132], ma esistono pareri discordanti circa la sua potenziale capacità di riclassificazione del rischio[131,143].

2.4.4.5 Ecocardiografia

L'ecocardiografia è dotata di una maggiore sensibilità rispetto all'elettrocardiogramma (ECG) nel diagnosticare la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) e consente di quantificare con esattezza la massa ventricolare sinistra e il pattern geometrico dell'IVS. Le anomalie cardiache rilevate all'ecocardiografia possiedono un potere predittivo aggiuntivo[144,145]. In considerazione del fatto che non esistono solide evidenze a sostegno della capacità dell'ecocardiografia di migliorare la classificazione del rischio CV e delle problematiche logistiche connesse con l'esecuzione dell'esame, l'uso di tale metodica di imaging non è raccomandato ai fini di una stima più accurata del rischio CV.

Le lacune nelle evidenze

- Allo stato attuale, la maggior parte delle tecniche di imaging non sono state testate in maniera rigorosa come strumenti di screening per la valutazione del rischio CV; sono quindi necessari ulteriori dati sui loro effetti in termini di calibrazione e riclassificazione e sulla loro costo-efficacia.
- Resta da dimostrare se la riclassificazione del rischio sulla base, ad esempio, della determinazione del calcio coronarico o dell'ABI comporti una riduzione del rischio CV nei pazienti trattati con terapia ipolipemizzante o antipertensiva.

2.4.5 Altre condizioni cliniche che incidono sul rischio cardiovascolare

2.4.5.1 Insufficienza renale cronica

Messaggio chiave

- L'IRC è associata ad aumentato rischio CV, indipendentemente dai livelli dei tradizionali fattori di rischio CV.

I pazienti con IRC presentano spesso ipertensione, dislipidemia o DM; inoltre, i mediatori di infiammazione ed i promotori della calcificazione favoriscono la comparsa di danno vascolare, rendendo ragione del perché l'IRC sia associata allo sviluppo di eventi CV anche dopo aggiustamento per i tradizionali fattori di rischio[146]. Il rischio di mortalità CV aumenta progressivamente al diminuire della velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR), a partire da valori <75 ml/min/1.73 m^2 fino

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

ad arrivare gradatamente ad un rischio 3 volte superiore nei pazienti con eGFR 15 ml/min/1.73 m^2. La malattia renale in fase terminale è associata ad un rischio CV molto alto. Indipendentemente dai valori di eGFR, anche un aumento dell'albuminuria si associa ad una mortalità CV più elevata, con un RR di ~2.5 nel caso di franca proteinuria[147]. Di recente, sono stati condotti alcuni studi per valutare se l'aggiunta dei livelli di eGFR possa migliorare l'accuratezza della stratificazione del rischio CV[148], ma al momento non vi è consenso su quale sia l'indice di funzionalità renale più efficace (cioè quale formula applicare e se basata sui valori di creatinina o di cistatina C) per la predizione del rischio di MCV[149,150]. Sulla base delle attuali evidenze, la Task Force ha stabilito di classificare i pazienti con IRC severa (GFR <30 ml/min/1.73 m^2) come "a rischio molto alto" e quelli con IRC moderata (GFR 30-59 ml/min/1.73 m^2) come "ad alto rischio" (Tabella 5).

La lacuna nelle evidenze

- Resta da definire quale sia il contributo dei vari marker di IRC nella stratificazione del rischio CV.

2.4.5.2 Stato influenzale

Messaggio chiave

- Esiste un'associazione tra le infezioni respiratorie acute, specie quelle che si verificano durante i picchi influenzali, e l'IMA.

Raccomandazione per la vaccinazione antinfluenzale

Raccomandazione	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
La vaccinazione antinfluenzale annuale può essere presa in considerazione nei pazienti con MCV accertata.	IIb	C	151-154

MCV, malattia cardiovascolare.
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenze bibliografiche a supporto della raccomandazione.

L'influenza può innescare un evento CV e diversi studi hanno riportato un aumento dei casi di IM durante le stagioni influenzali annuali. Il rischio di IM e ictus è risultato di oltre 4 volte superiore in seguito ad un'infezione delle vie respiratorie, attestandosi ai massimi livelli durante i primi 3 giorni[151]. Dai risultati di una recente metanalisi è emerso che le misure preventive contro l'influenza, in particolar modo mediante la vaccinazione antinfluenzale, sono in grado di prevenire gli episodi di IMA provocati dagli stati influenzali[154], ma vi è il timore che alcuni studi possano essere inficiati da bias[151-153,155].

La lacuna nelle evidenze

- Sono necessari ampi RCT che valutino l'efficacia della vaccinazione antinfluenzale nel prevenire l'IMA provocato da uno stato influenzale.

2.4.5.3 Periodontite

Alcuni studi hanno riportato una correlazione tra periodontite e rischio di aterosclerosi e MCV[156,157], così come dati sierologici hanno evidenziato un'associazione tra elevati titoli anticorpali per i patogeni parodontali e il rischio di malattia aterosclerotica[158]. Dai risultati di uno studio longitudinale con follow-up di 3 anni è emerso che un miglioramento dello stato clinico e della flora microbica parodontale si associa ad una minore progressione dell'IMT carotideo[159], anche se quest'ultima non sembra essere correlata allo sviluppo di eventi CV[133]. Resta quindi da chiarire quale sia la prognosi clinica a fronte di un miglioramento del trattamento attivo o delle misure preventive contro l'insorgenza di periodontite.

2.4.5.4 Pazienti oncologici in trattamento

Messaggi chiave

- I pazienti sopravvissuti ad un tumore dopo trattamento chemio- o radioterapico sono ad aumentato rischio di MCV.
- L'aumentata incidenza di MCV è correlata al trattamento ricevuto (o alla combinazione di trattamenti) e alla dose somministrata.
- Nei pazienti oncologici, la presenza dei classici fattori di rischio CV aumenta ulteriormente il rischio di MCV.

Raccomandazioni per i pazienti oncologici in trattamento

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
La cardioprotezione deve essere presa in considerazione nei pazienti ad alto rischio trattati con chemioterapia di prima linea[d] al fine di prevenire l'insorgenza di disfunzione VS.	IIa	B	160,161
Nei pazienti oncologici in trattamento deve essere valutata l'opportunità di ottimizzare il profilo di rischio CV.	IIa	C	

CV, cardiovascolare; VS, ventricolare sinistra.
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenze bibliografiche a supporto delle raccomandazioni.
[d]i pazienti ad alto rischio includono prevalentemente quei soggetti che ricevono elevate dosi cumulative di chemioterapia di prima linea e/o trattamento combinato con radioterapia e altri agenti chemioterapici, e/o con fattori di rischio CV non adeguatamente controllati.

I pazienti che sopravvivono ad un tumore sono sempre più numerosi e nella maggior parte dei casi sono stati sottoposti a trattamento chemio- e/o radioterapico. La cardiotossicità da chemioterapici (ad es. da antracicline) è dovuta agli effetti diretti esercitati sulle cellule cardiache attraverso la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e può essere causata da un'azione interattiva con la topoisomerasi IIβ nei cardiomiociti mediante la formazione di un complesso ternario (DNA-antraciclina-topoisomerasi IIβ) che determina una scissione a doppio filamento del DNA e modifiche trascrittomiche, responsabili di un'alterazione dei meccanismi regolatori della biogenesi mitocondriale e della produzione di ROS. Alcuni agenti (come fluorouracile, bevacizumab, sorafenib e sunitinib) possono esercitare effetti ischemici diretti non correlati allo sviluppo precoce di lesioni aterosclerotiche, così come possono indurre l'insorgenza di fattori di rischio, quali l'ipertensione arteriosa, o accelerare il processo aterosclerotico, specie nei soggetti anziani. Questi effetti possono essere irreversibili (cardiotossicità di tipo I) o parzialmente reversibili (cardiotossicità di tipo II) e possono manifestarsi anche molti anni dopo l'esposizione al trattamento. La cardiotossicità di tipo I è tipica delle antracicline, mentre quella di tipo II è tipica del trastuzumab[162].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

Gli effetti cardiotossici della radioterapia del torace possono indurre danno micro- e macrovascolare o accelerare il processo di aterosclerosi, che in alcuni casi si sviluppa molti anni dopo l'esposizione iniziale[163-169]. La latenza e la gravità della cardiotossicità da radioterapici sono legate a diversi fattori, fra cui la dose (totale per frazione), il volume cardiaco irradiato, la concomitante somministrazione di altri agenti cardiotossici ed i fattori correlati al paziente (giovane età, presenza dei classici fattori di rischio[170], storia di cardiopatia).

Il primo passo per identificare i soggetti ad elevato rischio di cardiotossicità consiste nel valutare accuratamente i fattori di rischio CV in condizioni basali. I medici di medicina generale, i cardiologi e gli oncologi devono collaborare insieme allo scopo di pianificare le cure ottimali volte al trattamento dei fattori di rischio CV e della patologia dominante ai fini del prolungamento della sopravvivenza. Deve essere fortemente incoraggiata l'adozione di un comportamento positivo per la salute, che contempli i fattori connessi con lo stile di vita (una sana alimentazione, la cessazione dell'abitudine al fumo, la pratica di regolare attività fisica, il controllo del peso corporeo). In particolare, l'esercizio fisico di tipo aerobico è ritenuto una strategia non farmacologica promettente per prevenire e/o trattare la cardiotossicità da chemioterapici[171].

Prima e durante il trattamento devono essere monitorati regolarmente i segni ed i sintomi di disfunzione cardiaca al fine di identificare tempestivamente eventuali alterazioni anche asintomatiche nei pazienti sottoposti a chemioterapia con agenti potenzialmente cardiotossici, seguendo quando opportuno le raccomandazioni riportate nelle linee guida sullo scompenso cardiaco (SC)[172]. È quindi necessario eseguire una valutazione della funzione ventricolare sinistra prima dell'inizio del trattamento[173]. Per i pazienti che sviluppano precocemente disfunzione ventricolare sinistra, è stato suggerito un approccio basato sulla determinazione dei valori di strain longitudinale globale e delle concentrazioni dei marcatori biochimici (in particolare la troponina)[173,174].

In caso di disfunzione ventricolare sinistra durante o dopo trattamento chemioterapico, deve essere possibilmente evitato o differito l'impiego di agenti cardiotossici fino a diversa decisione da parte del team oncologico, cosa che implica un'adeguata comunicazione tra oncologo e cardiologo.

Al fine di ridurre il rischio di cardiotossicità di tipo I indotta dalla chemioterapia, sono stati testati una serie di trattamenti a scopo profilattico, comprendenti betabloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), dexrazoxano e statine, recentemente riassunti in una metanalisi[161]. È stato sottolineato come sia assolutamente necessario instaurare tempestivamente il trattamento preventivo per ottenere il massimo effetto[173-176].

Le lacune nelle evidenze

- Le evidenze disponibili sugli effetti delle misure preventive attuate precocemente per ridurre la cardiotossicità di tipo I non sono conclusive.
- Sono necessari studi prospettici che valutino la strategia più appropriata per migliorare la stratificazione del rischio e prevenire l'insorgenza di MCV nei pazienti oncologici.

2.4.5.5 Malattie autoimmuni

Messaggi chiave

- L'artrite reumatoide comporta un incremento del rischio CV indipendentemente dai livelli dei classici fattori di rischio, con un RR di 1.4 negli uomini e di 1.5 nelle donne.
- Evidenze sempre più numerose indicano che anche altre malattie del sistema immunitario, quali la spondilite anchilosante o le forme severe di psoriasi precoce, determinano un incremento del rischio CV, con un RR che si avvicina a quello dell'artrite reumatoide.
- Una analisi post-hoc di due studi condotti con statine indica che la riduzione del rischio relativo di eventi CV nei pazienti affetti da malattie autoimmuni è analoga a quella osservata in altre condizioni.

Raccomandazioni per i pazienti con malattie autoimmuni

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
Nei pazienti con artrite reumatoide, in particolare a fronte di un'elevata attività della malattia, per la stima del rischio CV deve essere presa in considerazione l'applicazione di un fattore moltiplicatore pari a 1.5.	IIa	B	177
Nelle malattie infiammatorie immuno-mediate diverse dall'artrite reumatoide, l'applicazione di un fattore moltiplicatore pari a 1.5 per la stima del rischio CV può essere presa in considerazione su base individuale, a seconda dell'attività/severità della malattia.	IIb	C	177

CV, cardiovascolare.
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenze bibliografiche a supporto delle raccomandazioni.

È stato oramai chiaramente dimostrato che uno stato infiammatorio di alto grado costituisce un fattore predisponente per malattia vascolare accelerata[178], in quanto l'infiammazione sistemica sembra determinare in maniera sia diretta che indiretta un aumento del rischio CV attraverso l'accentuazione di "risk pathway" esistenti[178]. Nei primi studi condotti su un numero limitato di pazienti, l'artrite reumatoide era risultata determinare un aumento del rischio CV aldilà della presenza di altri marker di rischio, osservazione che è stata inequivocabilmente confermata in una recente analisi dei dati derivati da 2.3 milioni di soggetti inclusi nel database nazionale QRESEARCH[47]. Tale evidenza ha portato oggi ad introdurre l'artrite reumatoide fra le variabili di alcuni score di rischio nazionali[58] e nelle linee guida europee[177].

Le evidenze disponibili sulla psoriasi sono meno rigorose, ma in un recente lavoro il rischio CV dei pazienti affetti da psoriasi è risultato ampiamente paragonabile a quello dei pazienti con artrite reumatoide[179]. Non esistono invece dati solidi che documentino un effetto diretto di altre malattie autoimmuni sull'aumento del rischio CV, pertanto il giudizio clinico deve essere applicato su base individuale. Da un'analisi *post-hoc* di studi randomizzati è emerso che il trattamento con statine si associa ad una riduzione del rischio CV nei pazienti affetti da malattie autoimmuni[180]. In ultimo, in tutti i pazienti affetti da patologie autoimmuni deve essere posta attenzione alle interazioni farmacologiche degli antinfiammatori e degli immunosoppressori con, ad esempio, gli agenti antipiastrinici ed antipertensivi.

Le lacune nelle evidenze

- L'associazione tra malattie infiammatorie immuno-mediate diverse dall'artrite reumatoide e il rischio di MCV risulta

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

meno certa rispetto a quella documenta per l'artrite reumatoide.
- Non è noto quale sia il rapporto tra farmaci antireumatici e rischio CV.

2.4.5.6 Sindrome delle apnee ostruttive del sonno

Messaggio chiave

- Alcune evidenze indicano l'esistenza di una correlazione positiva tra sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) e ipertensione, CAD, fibrillazione atriale (FA), ictus e SC.

L'OSAS è caratterizzata dal ripetuto collabimento, parziale o completo, delle vie aeree superiori durante il sonno e colpisce il 9% delle donne adulte e il 24% degli uomini adulti, con un RR per mortalità e morbilità CV di 1.7[181]. Si ritiene che l'iperattivazione simpatica, i picchi ipertensivi e lo stress ossidativo provocati dal dolore e dagli episodi di ipossiemia in associazione ad alti livelli di mediatori dell'infiammazione possano favorire la comparsa di disfunzione endoteliale ed aterosclerosi[181]. Lo screening per l'OSAS può essere effettuato utilizzando il Berlin Questionnaire, mentre per la valutazione della sonnolenza diurna può essere utilizzata la Epworth Sleepiness Scale e l'ossimetria notturna[182]. Per porre diagnosi definitiva spesso è necessario ricorrere alla polisonnografia notturna da eseguirsi in laboratorio, che consente di registrare in continuo diverse variabili fisiologiche. Le opzioni terapeutiche comprendono le modifiche comportamentali, come evitare l'assunzione di bevande alcoliche o a base di caffeina o di altre sostanze stimolanti prima di andare a dormire, nonché una maggiore attività fisica, la sospensione di eventuali sedativi e il controllo dell'obesità. La pressione positiva continua delle vie aeree rappresenta il trattamento "gold standard" l'OSAS in quanto riduce tanto la mortalità quanto gli eventi CV[183].

La lacuna nelle evidenze

- Sono necessari ulteriori studi per stabilire se lo screening routinario per l'OSAS consenta di ridurre il rischio di MCV (non) fatale.

2.4.5.7 Disfunzione erettile

Messaggio chiave

- La disfunzione erettile (DE) è associata allo sviluppo di eventi CV sia in presenza che in assenza di MCV accertata.

Raccomandazione per i pazienti con disfunzione erettile

Raccomandazione	Classe[a]	Livello[b]
Negli uomini con DE deve essere presa in considerazione la valutazione dei fattori di rischio CV e dei segni o sintomi di MCV.	IIa	C

CV, cardiovascolare; DE, disfunzione erettile; MCV, malattia cardiovascolare.
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.

La DE, definita come l'incapacità di raggiungere e mantenere un'erezione idonea a condurre un rapporto sessuale soddisfacente, è un evento frequente che interessa quasi il 40% degli uomini di età >40 anni (seppur con diversi gradi di severità) e la sua occorrenza aumenta con l'avanzare dell'età. La DE e le MCV, oltre a condividere comuni fattori di rischio, quali l'età, l'ipercolesterolemia, l'ipertensione arteriosa, l'insulino-resistenza e il DM, l'abitudine al fumo, l'obesità, la sindrome metabolica, uno stile di vita sedentario e la depressione, presentano anche una comune base fisiopatologica in termini di eziologia e progressione della malattia[184]. Numerosi studi hanno documentato un'associazione tra DE e CAD asintomatica[185,186], secondo la quale l'insorgenza di DE precede l'evento clinico cardiocerebrovascolare in media di 3 anni (range 2-5 anni). I risultati di una metanalisi hanno mostrato che i pazienti con DE, rispetto a quelli senza DE, presentano un rischio di eventi CV totali, IMA, ictus e mortalità per tutte le cause più elevato rispettivamente, del 44%, 62%, 39% e 25%[186]. Nonostante la probabilità di DE aumenti con l'avanzare dell'età, la capacità predittiva della DE è maggiore nei soggetti più giovani, identificando verosimilmente un gruppo di pazienti con MCV precoce e aggressiva. Le prime indagini indispensabili da effettuare consistono in una anamnesi dettagliata, che contempli una disamina dei sintomi CV oltre che dei fattori di rischio e delle comorbilità, nella valutazione della gravità della DE e nell'esame obiettivo. Le modifiche dello stile di vita, come l'esercizio fisico, un'alimentazione appropriata, il controllo del peso corporeo e la cessazione del fumo, sono efficaci nel migliorare la funzione sessuale nell'uomo[184].

La lacuna nelle evidenze

- Resta ancora da chiarire se lo screening routinario per DE sia vantaggioso e quale sia lo strumento più efficace per valutare la DE.

2.5 Particolari categorie di soggetti

2.5.1 Soggetti di età <50 anni

Messaggi chiave

- Alcuni soggetti con meno di 50 anni hanno un rischio relativo o *lifetime* elevato per MCV e devono quanto meno ricevere consigli sullo stile di vita.
- Alcuni soggetti di giovane età presentano elevati livelli di singoli fattori di rischio CV che già di per sé necessitano di trattamento, come valori di colesterolo totale >8 mmol/l (310 mg/dl) o valori pressori ≥180/110 mmHg.
- Fra i soggetti con meno di 50 anni è di primaria importanza identificare coloro che presentano una storia familiare di MCV precoce, in quanto devono essere sottoposti a screening per FH e a relativo trattamento.

Raccomandazione per i soggetti di età <50 anni

Raccomandazione	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
Si raccomanda che tutti i soggetti di età <50 anni con storia familiare di MCV precoce in parenti di primo grado (prima dei 55 anni se uomini o prima dei 65 anni se donne) siano sottoposti a screening per FH utilizzando uno score clinico validato.	I	B	187-189

FH, ipercolesterolemia familiare; MCV, malattia cardiovascolare.
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenze bibliografiche a supporto della raccomandazione.

In tutti gli algoritmi per la valutazione del rischio CV a breve termine (5-10 anni), il più potente determinante del rischio

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

è costituito dall'età e, di conseguenza, tutti i sistemi per il calcolo del rischio CV classificano i soggetti con meno di 50 anni come a basso rischio, indipendentemente dai fattori di rischio sottostanti. Tuttavia, alcuni giovani individui hanno un rischio relativo molto alto rispetto ad altri soggetti di pari età e possono presentare un elevato rischio *lifetime*, avendo così una maggiore probabilità di sviluppare precocemente una MCV e di essere colpiti prematuramente da eventi CV fatali o non fatali. Pertanto, è una sfida importante cercare di identificare coloro che potrebbero presentare un tale rischio.

2.5.1.1 Valutazione del rischio cardiovascolare nei soggetti di età <50 anni

In tutti i soggetti adulti di età <50 anni con storia familiare di MCV precoce in parenti di primo grado (prima dei 55 anni se uomini e prima dei 65 anni se donne) devono essere raccolte di prassi le informazioni sui fattori di rischio CV. Non esistono dati che stabiliscano esattamente a quale età sia opportuno iniziare a ricercare tali informazioni nella popolazione generale, anche se in alcune linee guida viene consigliata la soglia dei 40 anni[190]. Si raccomanda di ripetere tale valutazione di tanto in tanto, ad esempio ogni 5 anni, per quanto non vi siano dati che definiscano un preciso intervallo temporale.

Per la valutazione dei soggetti di età <50 anni, ai fini delle decisioni terapeutiche, devono essere utilizzati gli algoritmi standard. In assenza di elevati livelli dei singoli fattori di rischio o di una diagnosi di FH, il rischio a 10 anni di questi soggetti non sarà mai tale da richiedere un trattamento antipertensivo o ipolipemizzante. In alcuni soggetti di giovane età potrebbe essere opportuno differenziare ulteriormente il rischio CV avvalendosi della carta del rischio relativo (Figura 3, sezione 2.3.1), che può rivelarsi utile nel valutare gli individui con meno di 50 anni per stimarne il rischio in rapporto ad un soggetto di pari età con bassi livelli dei fattori di rischio.

In alternativa, può essere preso in considerazione di calcolare l'età in funzione del rischio (Figura 4, sezione 2.3.2) o il rischio *lifetime*, utilizzando ad esempio il calcolatore JBS3 disponibile online (Figura J dell'Addenda online)[58], che può fungere da strumento educativo per spiegare come le modifiche dei fattori di rischio possono variare il punteggio del rischio *lifetime* e per mostrare il rischio CV a lungo termine.

I soggetti di età <50 anni con anamnesi familiare positiva per MCV precoce devono essere sottoposti a screening per FH (v. sezione 2.4.1) sulla base di criteri clinici (o talvolta genetici), come quelli definiti dal Dutch Lipid Clinic Network[187] o, in alternativa, dal Simon Broome Registry[188] o dall'US MedPed Program[189].

2.5.1.2 Gestione del rischio cardiovascolare nei soggetti di età <50 anni

Tutti i soggetti di età <50 anni con elevati livelli dei fattori di rischio CV devono ricevere consigli sui fattori dello stile di vita (specie sulla necessità di evitare fumo, sovrappeso e sedentarietà) e sul rapporto esistente tra fattori di rischio e patologie correlate. Anche se non esistono dati su quali siano i metodi più efficaci per favorire l'adozione di comportamenti salutari nei soggetti giovani, è comunque importante fornire consigli e supporto che inducano a smettere di fumare, mantenere un peso corporeo ideale e svolgere una regolare attività fisica aerobica.

I soggetti giovani con valori pressori molto elevati, tali da richiedere una terapia, devono essere trattati alla stregua dei soggetti ipertesi di età più avanzata, così come i soggetti giovani ritenuti idonei al trattamento con statine sulla base del riscontro di FH o di iperlipidemia devono essere gestiti in maniera analoga a quanto previsto per i soggetti più anziani. Inoltre, per i pazienti affetti da FH, è estremamente importante che nell'ambito delle decisioni gestionali venga pianificato lo screening per FH nei familiari (v. sezione 3a.7.9).

Le lacune nelle evidenze

- Resta da definire a quale età esattamente sia opportuno iniziare formalmente a stimare il rischio CV.
- Resta da definire se e quando eseguire lo screening per FH nella popolazione.

2.5.2 Soggetti anziani

L'età costituisce il principale determinante del rischio CV e la maggior parte dei soggetti presenta un rischio (molto) elevato già all'età di 65 anni (v. sezione 2.3.1). La gestione del rischio CV è controversa, specie nel grande anziano; da una parte c'è chi sostiene che il rischio non debba essere trattato quando è essenzialmente determinato dal fattore "età", dall'altra c'è chi ritiene che molti dei trattamenti preventivi siano comunque efficaci anche in età avanzata nel differire l'insorgenza di comorbilità ed eventi fatali.

La Task Force ha deciso di basare le raccomandazioni di queste linee guida sulle evidenze epidemiologiche di una riduzione del rischio assoluto derivanti dai trial clinici e, quindi, invita ancora una volta a discutere con il paziente della qualità di vita e degli anni di vita potenzialmente guadagnati, nonché delle implicazioni etiche che comporta il trattamento dei fattori di rischio connessi con l'invecchiamento, del carico complessivo del trattamento farmacologico e delle inevitabili incertezze sui benefici.

In queste linee guida, le sezioni dedicate al trattamento dei principali fattori di rischio nel soggetto anziano contengono raccomandazioni o considerazioni che si basano sulle evidenze disponibili.

2.5.2.1 Ipertensione arteriosa

La maggior parte delle evidenze che riguardano specificatamente il soggetto anziano sono relative alla pressione arteriosa (PA) (sezione 3a.9), in base alle quali, in linea generale, devono essere previsti obiettivi pressori meno restrittivi. La letteratura disponibile sull'ipertensione arteriosa contiene inoltre evidenze sempre più numerose che sottolineano l'importanza dell'età biologica rispetto a quella anagrafica[191].

2.5.2.2 Diabete mellito

Anche per il DM esistono evidenze a supporto di obiettivi glicemici meno restrittivi nel soggetto anziano (sezione 3a.8). Anche se in tale contesto il ruolo dell'età/fragilità biologica risulta meno accertato rispetto a quanto documentato per i valori pressori, viene posta una raccomandazione di classe IIa a sostegno di un controllo glicemico meno stringente nei soggetti anziani o fragili.

2.5.2.3 Iperlipidemia

Poche aree della prevenzione delle MCV sono così controverse come quella dell'impiego massivo delle statine nel sog-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

getto anziano. Come sottolineato nella sezione dedicata al controllo dei livelli lipidici, non esistono evidenze che dimostrino una ridotta efficacia delle statine nei pazienti di età >75 anni (sezione 3a.7); di contro, in questa categoria di soggetti, la loro costo-efficacia viene meno a fronte di anche minimi effetti avversi correlati all'età avanzata[192]. Anche le evidenze a supporto dell'efficacia delle statine nel grande anziano (>80 anni) sono estremamente limitate. In un recente studio non sono stati riportati effetti nocivi in seguito all'interruzione del trattamento con statine nei soggetti anziani con una breve aspettativa di vita[193]. Nel complesso, le raccomandazioni sul trattamento ipolipemizzante nell'anziano devono essere applicate secondo i dettami della prudenza e del buon senso, monitorando attentamente eventuali effetti avversi e rivalutando periodicamente il trattamento.

2.5.3 Condizioni specifiche delle donne

Messaggi chiave

- Alcune complicanze ostetriche, in particolare la preeclampsia e l'ipertensione gestazionale, sono associate ad un rischio CV più elevato nel corso della vita, in parte attribuibile allo sviluppo di ipertensione arteriosa e DM.
- La sindrome dell'ovaio policistico comporta un rischio significativo per lo sviluppo di DM.

Raccomandazioni per le condizioni specifiche delle donne

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
Nelle donne con storia di preeclampsia e/o ipertensione gestazionale deve essere preso in considerazione lo screening periodico per l'ipertensione arteriosa e il DM.	IIa	B	194-197
Nelle donne con storia di sindrome dell'ovaio policistico o DM gestazionale deve essere preso in considerazione lo screening periodico per il DM.	IIa	B	198-201
Nelle donne con storia di parto pretermine può essere preso in considerazione lo screening periodico per l'ipertensione arteriosa e il DM.	IIb	B	202,203

DM, diabete mellito.
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenze bibliografiche a supporto delle raccomandazioni.

Le condizioni che possono verificarsi specificatamente nelle donne con un impatto sul rischio CV sono di natura ostetrica e non ostetrica.

2.5.3.1 Condizioni di natura ostetrica

La preeclampsia (definita dalla presenza di ipertensione gestazionale associata a proteinuria) interessa l'1-2% delle gravidanze e, stante ad alcuni studi, comporta un rischio di MCV 1.5-2.5 volte più elevato, con un RR di sviluppare ipertensione arteriosa e DM pari, rispettivamente, a ~3[196] e ~2[194,197]. In considerazione del fatto che nella maggior parte degli studi l'elevato rischio di eventi CV futuri non è stato aggiustato per la probabilità di sviluppare i classici fattori di rischio, non è possibile stabilire se l'aumento del rischio CV determinato dalla preeclampsia si verifichi indipendentemente o meno dalla presenza dei fattori di rischio CV. Il razionale alla base dello screening per l'ipertensione arteriosa e il DM in questa categoria di soggetti è comunque abbastanza solido.

L'ipertensione gestazionale colpisce il 10-15% delle donne in gravidanza e si associa ad un rischio elevato di sviluppare eventi CV (RR 1.9-2.5), seppur inferiore a quello conferito dalla preeclampsia[202]. Il rischio di ipertensione sostenuta o futura è parimenti elevato (con un RR molto variabile, compreso tra 2.0 e 7.2 o anche superiore)[196,204], ma anche in questo caso non sono disponibili dati adeguatamente aggiustati per i classici fattori di rischio. Il rischio di sviluppare DM si presume sia anch'esso elevato, ma non sono disponibili stime precise.

Non esistono dati che dimostrino un aumento del rischio CV nelle donne andate incontro a ripetuti aborti spontanei. Una storia di parto pretermine si associa verosimilmente ad aumentato rischio di MCV nella prole (RR 1.5-2.0)[202,203], in parte attribuibile ad una maggiore incidenza di ipertensione arteriosa e DM.

Infine, la presenza di diabete gestionale comporta un netto aumento del rischio di sviluppare DM, nel 50% dei casi entro 5 anni dalla gravidanza[200]. In passato, per lo screening del DM in questa categoria di soggetti veniva consigliato di effettuare il test orale di tolleranza al glucosio, ma oggi è preferibile eseguire lo screening della glicemia a digiuno e dell'emoglobina glicata[201].

2.5.3.2 Condizioni di natura non ostetrica

La sindrome dell'ovaio policistico interessa circa il 5% delle donne in età fertile ed è stata associata ad aumentato rischio di MCV, anche se studi di ampie dimensioni hanno riportato risultati contrastanti[198,205]. Il rischio di sviluppare ipertensione arteriosa sembra essere più elevato, ma anche in questo caso i dati non sono univoci[205]. Anche il rischio di sviluppare DM (RR 2-4) risulta più elevato[198,199], deponendo per l'opportunità di eseguire periodicamente lo screening per DM.

La menopausa precoce, meglio definita come insufficienza ovarica primaria, si verifica all'incirca nell'1% delle donne di età ≤40 anni ed è stata associata ad aumentato rischio di MCV (RR ~1.5)[206], anche se gli studi disponibili sono limitati. Non vi sono dati sufficienti per stabilire se tale condizione comporti o meno un rischio più elevato di sviluppare ipertensione arteriosa o DM.

Le lacune nelle evidenze

- Non è noto in quale misura l'aumento del rischio CV associato ad alcune condizioni specifiche delle donne si verifichi indipendentemente dai classici fattori di rischio CV.
- Non esistono informazioni che indichino se le condizioni specifiche delle donne possano migliorare la stratificazione del rischio nel sesso femminile.

2.5.4 Minoranze etniche

Messaggi chiave

- Tra i diversi gruppi di immigrati il rischio CV è estremamente variabile, dove i sud-asiatici e gli africani sub-sahariani presentano un rischio più elevato e i cinesi e i sud-americani un rischio più basso.
- Nei sud-asiatici si riscontra una maggiore prevalenza di DM e di sotto-trattamento di tale condizione.
- Le attuali formule per il calcolo del rischio non consentono di stimare in maniera adeguata il rischio di sviluppare una MCV nelle minoranze etniche.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

Raccomandazione per le minoranze etniche

Raccomandazione	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
Nella valutazione del rischio CV deve essere presa in considerazione l'etnia.	IIa	A	207,208

CV, cardiovascolare.
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenze bibliografiche a supporto delle raccomandazioni.

L'Europa accoglie ogni anno un gran numero di immigrati extra-europei, provenienti principalmente dall'India, Cina, Nord Africa e Pakistan. Un europeo su 25 è di origine extra-europea, ciononostante i dati relativi al rischio CV o ai fattori di rischio CV negli immigrati sono pochi e di qualità differente[209].

I migranti di prima generazione mostrano generalmente tassi di mortalità CV più bassi rispetto ai nativi del paese ospitante[210], ma con il passare del tempo tendono ad avere un rischio CV quasi analogo[210,211]. Rispetto ai nativi del paese ospitante, nei migranti il rischio di morte CV così come la prevalenza e il trattamento dei fattori di rischio CV varia in base al paese d'origine e al paese ospitante[211-213]. Tenuto conto dell'estrema variabilità dei fattori di rischio CV nei diversi gruppi di immigrati, non esiste uno score per il calcolo del rischio CV che si adatti in maniera adeguata in ciascun di essi e sarebbe necessario utilizzare score specifici in funzione dell'etnia[207].

Gli immigrati sud-asiatici (in particolare indiani e pakistani) presentano un'elevata incidenza di MCV[214-216] così come una prevalenza di DM di gran lunga superiore[217,218], mentre la prevalenza di altri fattori di rischio CV è leggermente inferiore o analoga a quella dei nativi del paese ospitante[217,219]. Occorre sottolineare che nei sud-asiatici non tutti gli studi hanno riportato un aumento del rischio CV in associazione alla maggiore prevalenza di DM[214]. Anche il trattamento del DM è significativamente peggiore, mentre il controllo dell'ipertensione arteriosa e dell'ipercolesterolemia è migliore nei sud-asiatici rispetto ai nativi del paese ospitante[220]. L'elevato rischio CV che si riscontra fra i sud-asiatici fa sì che la costo-efficacia dello screening sia superiore in confronto ad altri gruppi di immigrati, ma la stima del rischio mediante il sistema SCORE può risultare subottimale[221].

Gli immigrati cinesi e vietnamiti presentano un rischio CV più basso rispetto ai nativi del paese ospitante[214], sebbene alcuni studi dimostrino il contrario[215], verosimilmente attribuibile a livelli più bassi dei fattori di rischio CV[217] e a livelli più alti di C-HDL[222].

Gli immigrati turchi hanno un rischio CV stimato più alto e tassi di mortalità CV più elevati rispetto ai nativi del paese ospitante[212], verosimilmente quale conseguenza di una maggiore prevalenza di soggetti fumatori, diabetici, dislipidemici, ipertesi e obesi[222-224]. Il trattamento dei fattori di rischio CV varia a seconda del paese ospitante; per quanto riguarda il controllo dell'ipertensione non sussistono differenze rispetto ai nativi dell'Olanda[224] mentre risulta inadeguato in Danimarca[225].

Gli immigrati marocchini presentano un'incidenza di MCV inferiore rispetto ai nativi del paese ospitante[212], probabilmente ascrivibile a livelli pressori e colesterolemici più bassi e ad una minore abitudine al fumo[223,224], pur in presenza di una maggiore prevalenza di DM e obesità[224]. Per quanto riguarda il controllo dell'ipertensione non sono state rilevate differenze tra gli immigrati marocchini ed i nativi tedeschi[223].

Gli immigrati sub-sahariani e caraibici presentano un'incidenza di MCV più elevata rispetto ai nativi del paese ospitante[213,214,226], anche se tale riscontro non è univoco[214]. Gli immigrati africani presentano più spesso DM[218] ma fumano di meno[219] rispetto ai nativi del paese ospitante. In uno studio[220], ma non in un altro[227], il trattamento dei fattori di rischio CV è risultato peggiore in confronto a quello dei nativi.

Gli immigrati sud-americani hanno tassi di mortalità CV più bassi rispetto ai nativi spagnoli[228], mentre non sono state riportate differenze rispetto ai nativi danesi[229]. Inoltre, presentano una minore prevalenza dei fattori di rischio CV e di MCV rispetto ai nativi spagnoli, ma tali differenze diventano meno evidenti con il prolungarsi della permanenza[230].

Sulla base dei dati prospettici e di mortalità[208], nel valutare il rischio CV con il sistema SCORE negli immigrati di prima generazione possono essere applicati i seguenti fattori correttivi:

- nei sud-asiatici: moltiplicare il rischio per 1.4
- nei sub-sahariani e nei caraibici: moltiplicare il rischio per 1.3
- negli asiatici occidentali: moltiplicare il rischio per 1.2
- nei nord-africani: moltiplicare il rischio per 0.9
- negli asiatici orientali e nei sud-americani: moltiplicare il rischio per 0.7.

I valori indicati riflettono le migliori stime derivate dai dati disponibili e, seppur da interpretare con cautela, possono essere utilizzati per orientare la gestione del rischio CV.

Le lacune nelle evidenze

- Sono necessari studi incentrati sulla valutazione del rischio CV e sulla prevalenza dei fattori di rischio CV nelle minoranze etniche presenti in Europa.
- È necessario validare il sistema SCORE per la stima del rischio nelle minoranze etniche.
- Devono essere identificati valori soglia specifici per le singole etnie per la definizione di alto rischio (basati sulla valutazione SCORE); in alternativa, devono essere elaborate delle formule specifiche per etnia per il calcolo del rischio CV.

3a. COME INTERVENIRE A LIVELLO INDIVIDUALE: INTERVENTI SUI FATTORI DI RISCHIO

3a.1 Modifiche comportamentali

Messaggio chiave

- I metodi cognitivo-comportamentali sono efficaci nel sostenere l'adozione di uno stile di vita sano.

Uno "stile di vita" si basa generalmente su modelli di comportamento consolidati nel tempo, che vengono mantenuti dal contesto sociale. I fattori individuali e ambientali incidono negativamente sulla capacità di adottare uno stile di vita sano, al pari di eventuali consigli confusi e complicati forniti dagli operatori sanitari. Un rapporto amichevole e positivo contribuisce ad accrescere la capacità di un individuo di fronteggiare la malattia come anche di aumentare la sua aderenza alle modifiche dello stile di vita ("empowerment"). In ciascun paziente è importante approfondire quali siano le sue esperienze, i pensieri e le preoccupazioni, le conoscenze e le sue situazioni di vita quotidiana. Allo scopo di incentivare le motivazioni ed indurre il paziente ad impegnarsi è fondamentale un'attività di counseling personalizzata. Le decisioni del medico devono

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

Raccomandazioni per facilitare le modifiche comportamentali

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
Le strategie cognitivo-comportamentali convalidate (es. il colloquio motivazionale) sono raccomandate per facilitare le modifiche dello stile di vita.	I	A	231
Si raccomanda di coinvolgere un team multidisciplinare di professionisti sanitari (es. infermieri, dietologi, psicologi).	I	A	232,233
Nei soggetti ad altissimo rischio CV è raccomandata la prescrizione di interventi multimodali, che includano risorse mediche e informazioni su stili di vita sani, attività fisica, gestione dello stress, nonché il counseling sui fattori di rischio psicosociali.	I	A	233,234

CV, cardiovascolare.
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenze bibliografiche a supporto delle raccomandazioni.

quanto più possibile venire condivise con il paziente (interessando anche il partner ed familiari)[232,235]. L'applicazione dei principi di una comunicazione efficace[236] (Tabella 8) potrà facilitare il trattamento e la prevenzione delle MCV.

Inoltre, gli operatori sanitari possono avvalersi di strategie cognitivo-comportamentali per valutare i pensieri, gli atteggiamenti e le convinzioni di ciascun paziente relativamente alla propria capacità di riuscire a modificare il comportamento, e per valutare il contesto ambientale. Gli interventi comportamentali come il "colloquio motivazionale"[201] determinano un aumento della motivazione e dell'auto-efficacia[231].

Precedenti esperienze infruttuose possono influire negativamente spesso sull'auto-efficacia; un passo fondamentale consiste nel definire obiettivi realistici unitamente all'automonitoraggio del comportamento da modificare[232]. Riuscire a fare piccoli e costanti passi avanti rappresenta un aspetto fondamentale nella modifica del comportamento a lungo termine[232]. È importante che i professionisti sanitari abbiano ricevuto una formazione sulle tecniche di comunicazione. I "dieci punti strategici" elencati nella Tabella 9 possono migliorare il counseling comportamentale[237].

L'integrazione delle conoscenze e delle competenze specifiche degli operatori sanitari (medici, infermieri, psicologi, nutrizionisti ed esperti in riabilitazione CV e medicina dello sport) con interventi comportamentali e multimodali contribuisce ad ottimizzare le azioni di prevenzione[232-234]. L'approccio multimodale è raccomandato in particolar modo per quei soggetti a rischio molto elevato[232-234]. Questa tipologia di interventi si propone di favorire uno stile di vita sano attraverso una serie di modifiche comportamentali inerenti ad alimentazione, attività fisica, tecniche di rilassamento, controllo del peso corporeo e programmi di cessazione del fumo per fumatori ostinati[233,234]. Inoltre, tali interventi accrescono la capacità di affrontare la malattia, determinano una maggiore aderenza alla terapia e contribuiscono a ridurre gli esiti CV[238,239]. I fattori di rischio psicosociali (stress, isolamento sociale ed emozioni negative) che possono ostacolare l'adozione delle modifiche del comportamento devono essere discussi in specifiche sessioni di counseling individuale o di gruppo[233,234].

Alcune evidenze indicano che interventi più estesi e prolungati si traducono in migliori risultati a lungo termine in relazione sia al cambiamento comportamentale sia alla prognosi[232]. I soggetti di condizione socio-economica bassa, di età avanzata o di sesso femminile necessiteranno verosimilmente di programmi personalizzati che rispondano alle loro specifiche esigenze di informazione e di sostegno al loro stato emotivo[232,240,241].

Le lacune nelle evidenze

- Non esistono dati sufficienti per stabilire quali interventi siano maggiormente efficaci in particolari categorie di soggetti (es. giovani vs anziani, maschi vs femmine, di condizione socio-economica alta vs bassa).

3a.2 Fattori di rischio psicosociali

Messaggi chiave

- Il trattamento dei fattori di rischio psicosociali può contrastare lo stress psicosociale, la depressione e l'ansia, facili-

Tabella 8. Principi di una comunicazione efficace per facilitare le modifiche del comportamento.

- Trascorrere abbastanza tempo con l'assistito in maniera da instaurare un rapporto terapeutico – anche solo pochi minuti in più possono fare la differenza.
- Riconoscere il punto di vista dell'assistito nei confronti della sua malattia e dei fattori che vi hanno contribuito.
- Incoraggiare l'esternazione dei suoi timori, ansie o preoccupazioni e delle proprie motivazioni alla base del cambiamento comportamentale e le probabilità di successo.
- Parlare all'assistito in modo comprensibile ed incoraggiare gli sforzi volti al miglioramento dello stile di vita.
- Accertarsi con delle domande che l'assistito abbia compreso le raccomandazioni e abbia la possibilità di seguirle.
- Prendere atto della difficoltà di cambiare abitudini e che una modifica graduale e sostenibile è spesso più duratura rispetto ad un cambiamento repentino.
- Rendersi conto che in alcuni casi occorre un'attività di sostegno prolungata e che molti pazienti devono essere costantemente incoraggiati ad adottare e mantenere le modifiche dello stile di vita.
- Accertarsi che le informazioni fornite dai tutti i professionisti sanitari coinvolti siano univoche.

Tabella 9. Dieci punti strategici per facilitare le modifiche del comportamento.

1. Instaurare un'alleanza terapeutica.
2. Fornire raccomandazioni a tutti i soggetti a rischio o con malattia cardiovascolare clinicamente manifesta.
3. Aiutare a comprendere il rapporto esistente tra comportamento e salute.
4. Aiutare ad analizzare le proprie resistenze alle modifiche del comportamento.
5. Ottenere l'impegno da parte dell'assistito a modificare il suo comportamento.
6. Coinvolgere l'assistito nell'identificazione e selezione dei fattori di rischio da modificare.
7. Adottare strategie combinate che prevedano un rafforzamento della capacità dell'assistito di cambiare.
8. Definire un programma per modificare lo stile di vita.
9. Coinvolgere altro personale sanitario quando possibile.
10. Monitorare i progressi mediante contatti di follow-up.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

tando così l'attuazione delle modifiche comportamentali e migliorando la qualità di vita e la prognosi.
- Il rapporto tra operatore sanitario e paziente deve seguire i principi della comunicazione centrata sul paziente. Devono essere presi in considerazione gli aspetti psicosociali specifici per età e sesso.

Raccomandazioni per i fattori di rischio psicosociali

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
Nei pazienti con MCV accertata e sintomi di natura psicosociale sono raccomandati interventi comportamentali e multimodali che includano informazioni sulla salute e sull'attività fisica, nonché una psicoterapia, per la gestione dei fattori di rischio psicosociali e per affrontare la malattia.	I	A	242
In presenza di sintomi clinicamente significativi di depressione, ansia e ostilità deve essere presa in considerazione la psicoterapia, la terapia medica o l'assistenza integrata.	IIa	A	243,244
Quando un fattore di rischio costituisce di per sé un disordine diagnosticabile (es. la depressione) o comporta un peggioramento dei classici fattori di rischio deve essere preso in considerazione il trattamento dei fattori di rischio psicosociali allo scopo di prevenire l'insorgenza di CAD.	IIa	B	245,246

CAD, malattia coronarica; MCV, malattia cardiovascolare.
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenze bibliografiche a supporto delle raccomandazioni.

Nella pratica clinica gli operatori sanitari si trovano in una posizione unica per poter offrire il loro sostegno in merito ai fattori di rischio psicosociali a quei pazienti ad alto rischio CV o con patologia accertata. Una comunicazione empatica centrata sul paziente contribuisce non solo ad instaurare e mantenere un rapporto di fiducia, ma rappresenta anche una fonte efficace di sostegno emotivo e di guida professionale per fronteggiare i fattori di stress psicosociali, la depressione, l'ansia, i fattori di rischio CV e la MCV[247,248]. La relazione supportiva tra operatore sanitario e paziente si fonda sui seguenti principi:

- trascorrere abbastanza tempo con il paziente, ascoltare attentamente e ripetere i concetti essenziali;
- considerare gli aspetti psicosociali specifici per età e sesso;
- incoraggiare l'esternazione delle emozioni e non banalizzare l'impatto psicosociale e le preoccupazioni;
- spiegare le questioni mediche essenziali in modo comprensibile, infondere speranza e sollievo dal senso di colpa e rafforzare i pensieri e le azioni di adattamento;
- in caso di gravi sintomi mentali, verificare le preferenze di trattamento e prendere decisioni condivise circa gli ulteriori procedimenti diagnostici e terapeutici;
- riassumere gli aspetti più rilevanti del consulto per accertarsi che il paziente abbia compreso;
- prevedere contatti periodici di follow-up.

Gli interventi psicologici specialistici hanno un impatto positivo sul senso di disagio e sugli stati depressivi e d'ansia, anche quando attuati in aggiunta ad un programma riabilitativo convenzionale[242]. Consistono in percorsi di counseling individuale o di gruppo sui fattori di rischio psicosociali e su come affrontare la malattia, in programmi di gestione dello stress, pratiche di meditazione e di training autogeno, tecniche di biofeedback e respirazione, yoga e/o tecniche di rilassamento muscolare.

Effetti sostanziali e costanti sulla depressione sono stati dimostrati con l'"assistenza integrata", che consta di diverse componenti fra le quali la valutazione sistematica della depressione, l'esecuzione del monitoraggio longitudinale dei sintomi da parte del "care manager" (professionista non medico), interventi terapeutici con il coordinamento delle figure coinvolte nel processo assistenziale e raccomandazioni sulle diverse fasi dell'assistenza e del trattamento fornite da uno specialista[244]. L'assistenza integrata della depressione è risultata associata ad un rischio più basso del 48% di sviluppare un primo evento CV a 8 anni dal trattamento rispetto alle cure standard (RR 0.52, intervallo di confidenza [IC] 95% 0.31-0.86)[245]. Nei pazienti con depressione ad alto rischio CV, la terapia cognitivo-comportamentale via Internet ha determinato un miglioramento duraturo, seppur di limitata entità, della sintomatologia depressiva, dell'aderenza alla terapia e dell'adozione di alcuni comportamenti salutari[246].

Nei pazienti con CAD accertata, i trattamenti di salute mentale per la depressione (psicoterapia e/o terapia medica) sono moderatamente efficaci nel ridurre l'occorrenza di eventi cardiaci (NNT 34) mentre non hanno alcun effetto sulla mortalità totale[243]. L'assistenza integrata si rivela particolarmente efficace nel migliorare la sintomatologia depressiva, mentre è parzialmente efficace in termini di prognosi cardiaca[249,250]. Inoltre, alcune evidenze indicano che l'attività fisica è in grado di esercitare effetti favorevoli sullo stato depressivo nei pazienti affetti da CAD[251].

In aggiunta al trattamento dei sintomi che alterano il tono dell'umore, esistono anche altri tipi di intervento psicosociale che si sono dimostrati utili. Due RCT[252,253] hanno riportato un impatto favorevole dei gruppi di gestione dello stress e di sostegno sociale sulla prognosi della CAD clinicamente accertata. Gli interventi gestiti dagli infermieri sono risultati avere effetti positivi sull'ansia e la depressione, oltre che sul benessere generale dei pazienti con CAD[254,255].

Nei pazienti con CAD che manifestano atteggiamenti di ostilità, gli interventi di gruppo per il controllo dei comportamenti ostili possono contribuire a ridurre non solo il grado osservato di ostilità ma anche lo stato di depressione, la frequenza cardiaca (FC) a riposo e la risposta CV allo stress mentale, risultando anche in un maggiore sostegno sociale e una maggiore soddisfazione nei confronti della vita[256]. La riorganizzazione del lavoro volta a migliorare l'autonomia e ad accrescere le capacità di controllo nell'ambiente di lavoro può portare ad un maggiore sostegno sociale e ad un'attenuazione delle risposte fisiologiche allo stress. Di conseguenza, una riduzione dello stress lavorativo nei dirigenti e nei supervisori può ripercuotersi positivamente sulla loro salute, migliorando nel contempo anche la percezione di supporto sociale fra i loro dipendenti[257].

La lacuna nelle evidenze

- Le evidenze disponibili non consentono di trarre conclusioni definitive circa l'efficacia del solo trattamento della

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

depressione o dell'ansia clinicamente significativa nel prevenire le MCV e ridurre gli esiti.

3a.3 Sedentarietà e attività fisica

Messaggi chiave

- La pratica di una regolare attività fisica costituisce il caposaldo della prevenzione delle MCV e si associa ad una riduzione sia della mortalità per tutte le cause che della mortalità CV.
- L'attività fisica determina un miglioramento della forma fisica e della salute mentale.
- I soggetti sedentari devono essere incoraggiati ad intraprendere un programma di attività fisica aerobica di bassa intensità.

Raccomandazioni per l'attività fisica

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
Per gli adulti sani di qualsiasi età si raccomanda di praticare almeno 150 min alla settimana di attività fisica aerobica di moderata intensità o 75 min alla settimana di attività fisica aerobica vigorosa o una combinazione equivalente delle due.	I	A	258-261
Per conseguire ulteriori benefici negli adulti sani si raccomanda di incrementare gradualmente l'attività fisica aerobica di moderata intensità a 300 min alla settimana o quella vigorosa a 150 min alla settimana o una combinazione equivalente delle due.	I	A	259,260
Allo scopo di incentivare l'impegno e, quando necessario, l'incremento della quantità di attività fisica nel tempo[d] si raccomanda una valutazione periodica e il counseling sull'attività fisica.	I	B	262-264
L'attività fisica è raccomandata nei soggetti a basso rischio senza necessità di ulteriori valutazioni.	I	C	265,266
Deve essere presa in considerazione l'opportunità di praticare più sedute di attività fisica, ciascuna della durata ≥10 min ed equamente distribuite nell'arco della settimana, cioè nel corso di 4-5 giorni ma preferibilmente ogni giorno della settimana.	IIa	B	267,268
Nei soggetti sedentari con fattori di rischio CV che intendono praticare un'attività fisica o sport di intensità vigorosa deve essere presa in considerazione l'opportunità di eseguire una valutazione clinica comprensiva di test da sforzo.	IIa	C	265

CV, cardiovascolare.
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenze bibliografiche a supporto delle raccomandazioni.
[d]quantità complessiva di attività fisica svolta in una settimana.

3a.3.1 Introduzione

Una regolare attività fisica comporta una diminuzione del rischio di numerosi esiti avversi in tutte le fasce di età, con una riduzione della mortalità da ogni causa e CV negli individui sani (pari al 20-30% con una relazione dose-risposta[258-260,267,269]), nei soggetti con fattori di rischio coronarico[269] e nei pazienti con cardiopatie[270]. L'attività fisica esercita effetti positivi su molti fattori di rischio, quali ipertensione arteriosa, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL), colesterolo non-HDL, peso corporeo e DM di tipo 2[267]. Tali effetti si esplicano tanto negli uomini quanto nelle donne e per tutte le fasce di età dall'infanzia alla senilità. Uno stile di vita sedentario rappresenta uno dei maggiori fattori di rischio per MCV indipendentemente dal praticare o meno attività fisica[271].

3a.3.2 Prescrizione dell'attività fisica

Gli operatori sanitari, oltre a valutare il livello di attività fisica (quanti giorni e quanti minuti al giorno vengono mediamente dedicati all'attività fisica di moderata o vigorosa intensità), devono mettere in guardia ciascun soggetto sui rischi connessi all'inattività affinché l'esercizio fisico diventi parte integrante della sua vita quotidiana, consigliandolo sulla tipologia più appropriata di attività da intraprendere e su come conseguire dei progressi, e aiutandolo a prefiggersi degli obiettivi così da ottenere e mantenere i benefici che ne derivano. In quest'ottica, ciascun soggetto deve essere incoraggiato a scegliere un'attività che lo diverta e/o che possa essere inserita nella sua routine quotidiana, così che sarà più facile da praticare. Al fine di agevolare ulteriormente la modifica comportamentale, i medici devono adoperarsi fattivamente perché non sussistano degli impedimenti che ostacolano la pratica dell'esercizio fisico. Da questo punto di vista, è di cruciale importanza il collegamento tra l'assistenza primaria ed i centri della comunità locale dove svolgere un'attività fisica, ricreativa o sportiva[262]. È necessario ridurre al minimo la sedentarietà, prevedendo di spostarsi a piedi o in bicicletta, di interrompere regolarmente i lunghi periodi trascorsi in posizione seduta e di ridurre il tempo passato davanti ad uno schermo[272]. Esercizi brevi sono più costo-efficaci di una lezione di ginnastica o di un programma di camminata con la supervisione di un istruttore[264].

3a.3.2.1 Attività fisica aerobica

L'attività fisica maggiormente studiata e raccomandata è quella di tipo aerobico, caratterizzata da una favorevole relazione dose-risposta in termini di miglioramento della prognosi[259,260,268], che consiste in movimenti di natura ritmica che coinvolgono grossi gruppi muscolari per un periodo prolungato. I tipi di attività fisica aerobica comprendono le normali attività quotidiane, come il trasporto attivo (spostarsi a piedi o in bicicletta), i lavori domestici pesanti, fare giardinaggio e dedicarsi ad attività professionali o ricreative, nonché pratiche sportive come camminare a passo sostenuto, camminata nordica, marcia, corsa o jogging, ciclismo, sci di fondo, danza aerobica, pattinaggio, canottaggio o nuoto.

Come per qualsiasi altro tipo di intervento, la prescrizione dell'attività fisica può essere individualizzata in termini di frequenza, durata e intensità, prevedendo livelli di attività fisica al di sotto di quelli raccomandati nei soggetti che non sono in grado di raggiungere le quantità minime di esercizio o in quei soggetti sedentari che hanno ripreso da poco ad esercitarsi e nei quali i livelli di attività dovranno essere aumentati gradatamente.

L'esercizio aerobico di moderata o vigorosa intensità, che è la forma di attività fisica raccomandata, può essere espresso in termini sia assoluti che relativi.

L'*intensità assoluta* è la quantità di energia spesa per ciascun minuto di esercizio, espressa dal consumo di ossigeno

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

per unità di tempo (ml/min o l/min) o dall'equivalente metabolico (MET), stimato come dispendio energetico totalizzato da seduti in condizioni di riposo, che per convenzione corrisponde a un consumo di ossigeno di 3.5 ml/kg/min[273]. È disponibile un elenco dell'intensità dello sforzo espressa in MET per diverse attività fisiche[274]. Le misurazioni assolute non tengono in considerazione i fattori individuali come il peso, il sesso e il livello di forma fisica, pertanto un soggetto anziano che pratica un'attività fisica di intensità vigorosa pari a 6 MET è probabile che si stia esercitando al massimo sforzo, mentre un soggetto più giovane che si allena alla stessa intensità assoluta è probabile che stia praticando uno sforzo moderato.

L'*intensità relativa* è il livello di sforzo richiesto per svolgere un'attività. A parità di attività fisica, i soggetti meno in forma necessitano generalmente di livelli di sforzo più elevati rispetto ai soggetti più allenati. L'intensità relativa è espressa dal livello individuale di efficienza cardiorespiratoria ($V'O_2max$) o dalla percentuale della FC massima misurata o teorica (%FC max) di un individuo, che corrisponde a 220 – età, oppure ancora come un indice del tasso di sforzo individuale (quanto è faticoso compiere l'esercizio), che equivale alla percezione soggettiva dello sforzo (RPE), o dalla frequenza respiratoria (determinata con il cosiddetto "Talk test", cioè dalla possibilità di conversare). Nei soggetti in trattamento farmacologico è importante tenere presente che possono verificarsi delle alterazioni nella risposta della FC ed è quindi necessario fare riferimento ad altri parametri di intensità relativa. Le misurazioni dell'intensità relativa sono particolarmente indicate per gli individui di età avanzata e con decondizionamento fisico. Nella Tabella 10 è riportata la classificazione dell'intensità dell'attività fisica con alcuni esempi di livelli di intensità assoluta e relativa.

Devono essere previste almeno 3-5 sedute di allenamento alla settimana, meglio se tutti i giorni.

Si raccomanda di praticare un minimo di 30 min di attività fisica moderata almeno 5 giorni alla settimana (pari a 150 min/settimana) o 15 min di attività fisica vigorosa almeno 5 giorni alla settimana (pari a 75 min/settimana) o una combinazione delle due in sedute della durata di almeno 10 min. In alcuni casi, come nei soggetti con uno stato di marcato decondizionamento fisico, possono essere opportune anche sessioni di allenamento più brevi (<10 min)[267,276,277]. Ai fini del controllo dei livelli lipidici e del peso corporeo è stato proposto di praticare sedute di allenamento più prolungate, rispettivamente di 40 e 60-90 min al giorno[278].

Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati di sicurezza ed efficacia, allo stato attuale un allenamento a intervalli di tipo aerobico o ad alta intensità non può essere ancora ampiamente raccomandato[266].

3a.3.2.2 Forza muscolare/attività fisica di resistenza

L'esercizio fisico isotonico stimola la formazione del tessuto osseo e ne rallenta la perdita, contribuendo a preservare e ad accrescere la massa, la forza e la potenza muscolare oltre che la capacità funzionale, in alcuni casi con effetti benefici anche sul controllo dei livelli lipidici e della PA e sulla sensibilità insulinica, in particolar modo in associazione all'esercizio aerobico[267,279]. L'allenamento deve mirare ad impegnare i principali gruppi muscolari (sia agonisti che antagonisti) con esercizi multiarticolari o combinati che prevedano la gamma completa di movimento, ad esempio usando fasce elastiche, facendo ginnastica di rafforzamento dei muscoli addominali, sollevando carichi pesanti o svolgendo lavori pesanti di giardinaggio. Per ciascuna seduta di allenamento, da programmare almeno 2 giorni alla settimana, si consiglia di eseguire 2-3 serie di 8-12 ripetizioni con carichi compresi tra il 60% e l'80% del carico massimale per una singola ripetizione (1RM, vale a dire il massimo carico che può essere sollevato con una unica ripetizione). Nei soggetti di età avanzata o con marcato decondizionamento si consiglia di iniziare con una serie di 10-15 ripetizioni al 60-70% dell'1RM[280].

3a.3.2.3 Attività fisica neuromotoria

Nei soggetti anziani a rischio di cadute, gli esercizi neuromotori contribuiscono a mantenere e a migliorare l'equilibrio e le capacità motorie (equilibrio, agilità, coordinazione e postura); essi comprendono una serie di discipline quali tai chi e yoga o attività ricreative che contemplano l'uso di pagaie/remi o diversi tipi di palle per la coordinazione oculo-manuale. La quantità ottimale di attività fisica neuromotoria resta ancora da definire[276].

Tabella 10. Classificazione dell'intensità dell'attività fisica ed esempi di livelli di intensità assoluta e relativa.

Intensità assoluta			Intensità relativa		
Intensità	**MET**	**Esempi**	**%FC max**	**RPE (scala di Borg)**	**Talk test**
Lieve	1.1-2.9	Camminare <4.7 km/h, lavori domestici leggeri.	50-63	10-11	
Moderata	3-5.9	Camminare a passo sostenuto (4.8-6.5 km/h), andare in bicicletta (15 km/h), dipingere/decorare, passare l'aspirapolvere, fare giardinaggio (tagliare il prato), giocare a golf (trascinando il trolley con le mazze), giocare a tennis (in doppio), ballare in coppia, praticare ginnastica aerobica in acqua.	64-76	12-13	La respirazione è accelerata ma si è in grado di formulare frasi complete.
Vigorosa	≥6	Marciare, fare jogging o correre, andare in bicicletta >15 km/h, fare giardinaggio pesante (scavare o zappare), nuotare in piscina, giocare a tennis (in singolo).	77-93	14-16	La respirazione è estremamente affannosa e non si è in grado di tenere una conversazione con facilità.

Il MET (equivalente metabolico) viene stimato come il dispendio energetico di una determinata attività fisica diviso per il dispendio energetico a riposo: 1 MET = consumo di ossigeno (VO_2) pari a 3.5 ml/kg/min.
RPE, scala di percezione soggettiva dello sforzo (scala di Borg basata su 20 punti).
%FC max, percentuale della frequenza cardiaca massima misurata o teorica (220 – età).
Modificata da Howley[275].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

3a.3.2.4 Fasi e progressione dell'attività fisica

Ciascuna seduta di allenamento deve comprendere le seguenti fasi: riscaldamento, condizionamento (potenza/resistenza aerobica ed esercizi neuromotori), raffreddamento e stretching/flessibilità. Un adeguato periodo di riscaldamento e raffreddamento progressivo prima e dopo lo sforzo contribuisce ad evitare che si verifichino lesioni o eventi cardiaci avversi. I soggetti fisicamente inattivi devono allenarsi in maniera graduale, prevedendo inizialmente un'attività fisica di intensità lieve-moderata di breve durata (anche <10 min), con sedute distribuite nell'arco della settimana. Con il miglioramento della tolleranza all'esercizio aumentano i livelli di attività fisica che ciascun soggetto è in grado di sostenere, ma le singole componenti (frequenza, durata e intensità) devono comunque essere incrementate gradatamente al fine di ridurre al minimo il rischio di dolori muscolari, lesioni, affaticamento e, più a lungo termine, di sovrallenamento[276]. Dopo ogni aggiustamento, ciascun soggetto deve monitorare l'eventuale comparsa di effetti avversi (es. eccessivo affanno) e in loro presenza rivedere di conseguenza il programma di allenamento[276].

3a.3.3 Valutazione del rischio

Negli individui adulti apparentemente sani il rischio di eventi CV correlato all'attività fisica è estremamente basso (5-7 morti improvvise per milione di abitanti/anno)[281] ed è controbilanciato dai considerevoli benefici che ne derivano per la salute[267]. Un'attività fisica di intensità lieve-moderata comporta un rischio inferiore rispetto ad una di intensità vigorosa, pertanto nei soggetti sani che desiderano intraprendere un'attività fisica moderata, come un programma di camminata sportiva, non si rende necessaria una valutazione medica preliminare[266].

Prima di iniziare un'attività ricreativa più intensiva (programmi strutturati o attività sportive, sport amatoriali, allenamento fisico o sportivo) è necessario effettuare una valutazione del rischio personalizzata che preveda l'analisi del profilo di rischio clinico (condizioni/patologie metaboliche o muscoloscheletriche) e coronarico, nonché del livello di attività fisica abituale e che si intende raggiungere[265]. Gli individui che praticano attività fisica saltuariamente sembrano essere a rischio più elevato di eventi coronarici acuti e morte improvvisa sia durante che post-esercizio[282]. I soggetti sedentari e quelli con fattori di rischio CV devono inizialmente intraprendere un'attività fisica aerobica di bassa intensità da incrementare gradualmente, ma qualora intendano praticare sport o attività di intensità vigorosa può essere preso in considerazione di effettuare una valutazione clinica comprensiva di test da sforzo, che può fornire informazioni utili ai fini di una prescrizione sicura ed efficace dell'attività fisica. Per i soggetti sedentari che si accingono a svolgere un'attività sportiva ricreativa di bassa intensità o un'attività di moderata intensità sono stati proposti dei questionari validati di auto-valutazione (v. Tabella B dell'addenda online).

Le lacune nelle evidenze

- Restano da definire quali siano i limiti in termini di intensità, durata e frequenza dell'attività fisica aerobica al di sopra o al di sotto dei quali si ottiene o meno un beneficio.
- Non è noto se il monitoraggio dell'attività fisica rispetto al semplice counseling sia maggiormente efficace nel motivare i pazienti affinché aderiscano ad uno stile di vita attivo.
- Resta da definire il ruolo e la sostenibilità della tecnologia moderna (es. sistemi indossabili, videogiochi della categoria degli "exergames" e app per smartphone) nel motivare le persone ad aumentare la quantità di attività fisica.

3a.4 Interventi per la cessazione del fumo

Messaggi chiave

- Smettere di fumare è la strategia più vantaggiosa in termini di costo-efficacia per la prevenzione delle MCV.
- Esistono forti evidenze a supporto di: interventi brevi volti a fornire consigli sulla cessazione del fumo, qualsiasi tipo di terapia sostitutiva della nicotina (NRT), bupropione, vareniclina, una maggiore efficacia della terapia di combinazione ad eccezione della NRT in associazione a vareniclina. La strategia più efficace è rappresentata dagli interventi brevi congiuntamente all'assistenza nella fase di cessazione mediante terapia farmacologica e pianificazione del follow-up.
- Le sigarette elettroniche possono teoricamente aiutare a smettere di fumare ma devono essere soggette alle stesse restrizioni alla commercializzazione previste per le sigarette convenzionali.
- L'esposizione al fumo passivo comporta un rischio significativo, il che implica la necessità di proteggere i non fumatori.

Raccomandazioni per le strategie di cessazione del fumo

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
Si raccomanda di identificare i fumatori e di fornire loro ripetuti consigli sulla cessazione del fumo, offrendo assistenza mediante pianificazione del follow-up, terapia sostitutiva della nicotina, vareniclina e bupropione da soli o in associazione.	I	A	283-286
Si raccomanda di smettere di fumare qualsiasi prodotto a base di tabacco o di erbe, in quanto il fumo costituisce un fattore di rischio indipendente e causale per MCV.	I	B	287-291
Si raccomanda di evitare l'esposizione al fumo passivo.	I	B	292,293

MCV, malattia cardiovascolare.
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenze bibliografiche a supporto delle raccomandazioni.

3a.4.1 Introduzione

L'abitudine al fumo è un disturbo da dipendenza letale. I soggetti che fumano regolarmente hanno il 50% delle probabilità di morire a causa del fumo e mediamente vivono 10 anni in meno[287], laddove i soggetti con ipertensione severa o lieve vivono, rispettivamente, <3 anni e <1 anno in meno[288]. È ampiamente riconosciuto che il fumo rappresenta la causa di una miriade di patologie ed è responsabile del 50% di tutti i decessi evitabili nei fumatori, di cui la metà sono di natura CV. Il rischio di eventi CV fatali a 10 anni è quasi doppio nei fumatori e il RR nei fumatori al di sotto dei <50 anni è 5 volte superiore rispetto ai non fumatori[289].

Quasi la metà dei fumatori *lifetime* continua a fumare per tutta la vita. Nel Regno Unito, circa il 70% dei fumatori affer-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

ma 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[291]. Livelli anche minimi o bassi di fumo comportano un rischio vascolare[294].

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[295]. In molti paesi europei si sono osservate grandi differenze nei tassi di cessazione del fumo in relazione alla scolarità. Nell'indagine EUROASPIRE IV condotta in pazienti coronaropatici, il 16% era fumatore ad un follow-up medio di 16 mesi e circa la metà dei partecipanti che era fumatore al momento del primo evento coronarico era fumatore accanito. Da questa indagine è emerso anche un sottoutilizzo dei trattamenti basati sull'evidenza per la cessazione del fumo[6].

3a.4.2 Dose e tipo

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 deleteri[296]. Anche la durata è importante e, per quanto il fumo di sigarette sia quello maggiormente diffuso, di fatto 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[292]. Il fumo è deleterio a prescindere da come viene fumato il tabacco, ivi comprese le pipe ad acqua. Il fumo di tabacco è particolarmente dannoso se viene aspirato, ma anche i fumatori che sostengono di non aspirare (es. i fumatori di pipa) sono comunque ad aumentato rischio di MCV. Anche il tabacco senza fumo è associato ad un lieve, ma statisticamente significativo, aumento del rischio di IM ed ictus.

3a.4.3 Fumo passivo

Il fumo passivo aumenta il rischio di CAD[293,297]. Vivere con un partner fumatore o essere esposti al fumo passivo nel posto di lavoro aumenta il rischio di MCV del 30%. I maggiori benefici per la salute derivano da una riduzione dell'esposizione al fumo di tabacco ambientale, dove il divieto di fumare nei luoghi pubblici in diversi paesi ha portato ad una riduzione significativa dell'incidenza di IM (v. sezione 3c.4).

3a.4.4 Meccanismi mediante i quali il fumo di tabacco determina un aumento del rischio

L'abitudine al fumo costituisce un fattore predisponente allo sviluppo dell'aterosclerosi e dei conseguenti fenomeni trombotici. Il fumo ha ripercussioni sulla funzione endoteliale, sui processi ossidativi, sulla funzione piastrinica, sulla fibrinolisi, sull'infiammazione, sull'ossidazione dei lipidi e sui disturbi vasomotori. Negli studi sperimentali, alcuni di questi effetti si sono dimostrati in breve tempo parzialmente o totalmente reversibili. Dato che non si ritiene che le lesioni aterosclerotiche possano essere completamente reversibili, ne deriva che non ci si può aspettare che i fumatori possano raggiungere lo stesso livello di rischio dei non fumatori per quanto riguarda le MCV. Le terapie di sostituzione della nicotina non esercitano effetti avversi sugli esiti dei pazienti affetti da malattia cardiaca[298,299].

3a.4.5 Cessazione del fumo

I vantaggi della cessazione del fumo sono stati ampiamente documentati; alcuni sono quasi immediati, altri richiedono più tempo. Gli ex fumatori hanno un rischio CV intermedio tra quello dei fumatori e quello dei non fumatori.

Smettere di fumare successivamente ad un IM è potenzialmente la più efficace di tutte le misure di prevenzione: una revisione sistematica e una metanalisi hanno dimostrato una riduzione dell'incidenza di IM e dell'endpoint composito di morte e IM (RR 0.57 e 0.74, rispettivamente) nei pazienti che avevano smesso di fumare rispetto ai fumatori[300]. I benefici non sono stati differenti in relazione al sesso, alla durata del follow-up, al luogo dello studio e agli intervalli di tempo. Una diminuzione significativa della morbosità si verifica entro i primi 6 mesi[301]. Gli effetti favorevoli derivanti dalla cessazione del fumo sono anche confermati dai risultati di alcuni studi randomizzati, evidenziando 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.

Non è stato dimostrato che una riduzione del fumo si accompagni ad una maggiore probabilità di cessazione futura, anche se alcuni sostengono che una riduzione assistita a base di nicotina possa essere utile nei fumatori che non riescono o non vogliono smettere di fumare. A tutti i fumatori deve essere raccomandato di smettere di fumare (Tabella 11). Non esistono limiti legati all'età per quanto riguarda i benefici derivanti dalla cessazione del fumo. Deve essere evitata anche l'esposizione al fumo passivo.

Tabella 11. Le "5 A" per una strategia di cessazione del fumo nella pratica di routine.

A-ASK	Identificare in modo sistematico i fumatori in ogni occasione.
A-ADVISE	Raccomandare con forza a tutti i fumatori di smettere.
A-ASSESS	Stabilire il livello di dipendenza del fumatore e quanto è pronto a smettere di fumare.
A-ASSIST	Concordare una strategia per la cessazione del fumo che includa la definizione di una data per smettere, il counseling comportamentale e il trattamento farmacologico.
A-ARRANGE	Predisporre un programma di follow-up.

Il ricorso ad un sostegno professionale può aumentare le probabilità di smettere di fumare (RR 1.66, IC 95% 1.42-1.94)[302]. Il consiglio di smettere di fumare diventa imperativo all'atto della diagnosi di MCV e in concomitanza del trattamento (invasivo). Spronare il soggetto a smettere di fumare, passare brevemente in rassegna i rischi CV e per la salute in genere del fumo e concordare uno specifico programma che preveda controlli periodici rappresentano tutti interventi basati sull'evidenza (v. Figura K dell'addenda online).

I programmi di cessazione del fumo avviati durante il ricovero ospedaliero devono essere protratti per un lungo periodo dopo la dimissione. Una storia di abitudine al fumo che comprenda il numero di sigarette fumate al giorno e il grado di dipendenza dalla nicotina (solitamente misurato con il test di Fagerström[302]) consente di orientare il livello di supporto e il tipo di trattamento farmacologico necessari. I fumatori devono essere informati dell'aumento di peso atteso pari a mediamente 5 kg e del fatto che i benefici per la salute derivanti dalla cessazione sono di gran lunga superiori ai rischi correlati all'aumento di peso.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

3a.4.6 Trattamenti farmacologici basati sull'evidenza

A rafforzamento dei consigli, dell'incoraggiamento e degli interventi motivazionali, o in caso di loro insuccesso, deve essere proposta la NRT o il trattamento con vareniclina o bupropione al fine di facilitare la cessazione del fumo[285]. Qualsiasi forma disponibile di NRT (gomme da masticare, cerotti transdermici alla nicotina, spray nasali, preparazioni per inalazione e compresse sublinguali) risulta efficace: in una revisione sistematica, l'RR per la cessazione con NRT rispetto al controllo era pari a 1.60 e la NRT determinava un aumento dei tassi di cessazione del 50-70%, indipendentemente dal contesto[303].

L'antidepressivo bupropione facilita la cessazione del fumo a lungo termine con un'efficacia analoga a quella della NRT[286]. Una metanalisi di 44 studi che ha confrontato i tassi di cessazione a lungo termine in pazienti in terapia con bupropione vs pazienti del gruppo di controllo ha evidenziato un tasso relativo di successo dell'1.62[283]. L'uso del bupropione è noto per essere associato al rischio di convulsioni (riportato in ~1/1000 soggetti)[286], ma a questo non corrisponde un rischio maggiore di problemi neuropsichiatrici o cardiocircolatori. Nell'insieme, la NRT e il bupropione contribuiscono ad incrementare i tassi di cessazione del fumo di circa l'80% rispetto al placebo, il che equivale a dire che per ogni 10 soggetti trattati con placebo che smettono di fumare, ne corrispondono circa 18 di quelli che assumono NRT o bupropione[285].

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 (dati derivati da 14 studi per un numero complessivo di 6166 soggetti), con tassi di cessazione superiori a quelli riportati con bupropione (dati derivati da 3 studi per un numero complessivo di 1622 soggetti). I fumatori che assumono vareniclina hanno una probabilità più che doppia di riuscire a smettere di fumare rispetto a coloro che ricevono placebo, il che equivale a dire che per ogni 10 soggetti trattati con placebo che smettono di fumare, ne corrispondono circa 28 di quelli che assumono vareniclina. Rispetto all'uso dei cerotti transdermici alla nicotina o di altre forme di NRT (compresse sublinguali, spray nasali, pastiglie e inalatori), i tassi di cessazione sono ~50% superiori con vareniclina, così come rispetto alla NRT sotto forma di gomme da masticare, i tassi di successo sono ~70% più elevati con vareniclina. Ne deriva, quindi, che per ogni 10 soggetti trattati con cerotti transdermici alla nicotina o altre forme di NRT che smettono di fumare, ne corrispondono circa 15 di quelli che assumono vareniclina, e per ogni 10 soggetti trattati con NRT sotto forma di gomme da masticare che smettono di fumare, ne corrispondono circa 17 di quelli che assumono vareniclina[285].

I fumatori trattati con vareniclina a basse dosi hanno una probabilità quasi doppia di riuscire a smettere di fumare, con effetti indesiderati meno frequenti e di minor gravità (dati derivati da 4 studi per un numero complessivo di 1272 soggetti), di cui il più comune è rappresentato dalla nausea, nella maggior parte dei casi lieve o moderata e solitamente decrescente nel tempo[285]. Sebbene siano state sollevate preoccupazioni circa la sicurezza di questo farmaco, i risultati di studi di coorte retrospettivi e di un RCT condotti nel contesto di pazienti con SCA non hanno evidenziato gravi eventi avversi associati al trattamento con vareniclina.

La clonidina è efficace nel facilitare la cessazione dell'abitudine al fumo ma in ragione dei suoi effetti collaterali è da ritenersi un farmaco di seconda scelta. Resta, invece, ancora da definire se il trattamento con mecamilamina in combinazione alla NRT possa aiutare a smettere di fumare. Altri trattamenti non sembrano favorire la cessazione e, attualmente, l'uso del vaccino anti-fumo in grado di neutralizzare l'azione della nicotina non è approvato in tutti i paesi[285].

L'associazione di due tipi di NRT è altrettanto efficace della vareniclina e contribuisce a far smettere di fumare un numero maggiore di soggetti rispetto ad una singola forma di NRT[285].

3a.4.7 Sigarette elettroniche

Le sigarette elettroniche sono dei dispositivi elettronici alimentati a batteria che imitano le sigarette convenzionali, dotati di un vaporizzatore che riscalda una soluzione liquida a base di nicotina o di altre sostanze chimiche, trasformandola in vapore da inalare. Le sigarette elettroniche rilasciano nicotina ma sono prive delle componenti chimiche del tabacco e, quindi, verosimilmente meno dannose[305].

Le evidenze disponibili circa l'efficacia delle sigarette elettroniche sono scarse in ragione del numero limitato di studi, della bassa incidenza di eventi e degli ampi IC[306]. In alcuni studi osservazionali e in un trial randomizzato, l'efficacia delle sigarette elettroniche di prima generazione è risultata analoga a quella della NRT con cerotti transdermici[307] o con preparazioni per inalazione[308]. È probabile che i benefici riscontrati derivino dalla minore quantità di nicotina rilasciata o semplicemente dalle componenti comportamentali non nicotiniche che vengono riprodotte con l'uso della sigaretta elettronica. Circa il 6% degli ex fumatori che hanno utilizzato quotidianamente le sigarette elettroniche hanno ripreso a fumare dopo 1 mese e il 6% dopo 1 anno, mentre quasi la metà di coloro che fumavano sia le sigarette tradizionali che quelle elettroniche hanno smesso di fumare dopo 1 anno, lasciando intravedere una potenziale efficacia delle sigarette elettroniche nel prevenire le ricadute e nel favorire la cessazione del fumo[309]. Tali studi, così come dati provenienti dal mondo reale, documentano una moderata efficacia delle sigarette elettroniche nel favorire la cessazione del fumo e nel ridurre gli effetti nocivi del tabacco, anche se buona parte di questi effetti risulta attribuibile più ai cambiamenti comportamentali che al rilascio di nicotina. Recenti evidenze indicano che l'attuale utilizzo delle sigarette elettroniche è associato a percentuali significativamente inferiori di cessazione del fumo[310]. Al momento, non sono state sollevate questioni sulla loro sicurezza a breve termine (2 anni), ma sono necessari ulteriori studi per determinarne gli effetti sulla salute a lungo termine (in particolare nel caso di un loro utilizzo combinato con le sigarette convenzionali)[305].

3a.4.8 Altri interventi per la cessazione dell'abitudine al fumo

Tanto gli interventi comportamentali individuali quanto quelli di gruppo sono efficaci nell'aiutare i fumatori a smettere. Tuttavia, anche il supporto del partner e della famiglia svolge un ruolo importante. Non esistono evidenze attendibili che documentino un beneficio derivante da altre terapie, come agopuntura, agopressione, terapia laser, ipnosi o elettrostimolazione, in termini di aumentati tassi di cessazione.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

La lacuna nelle evidenze

- Vi è la necessità di ausili più vantaggiosi, sicuri e costo-efficaci per la cessazione dell'abitudine al fumo.

3a.5 Alimentazione

Messaggi chiave

- Le abitudini alimentari influenzano il rischio CV e altre patologie croniche come il cancro.
- L'apporto calorico deve essere limitato alla quantità di energia necessaria per mantenere (o conseguire) un peso corporeo ideale, pari a un BMI compreso tra >20.0 e <25.0 kg/m^2.
- In linea di massima, se vengono osservate le indicazioni per una sana alimentazione non si rendono necessarie integrazioni dietetiche.

Raccomandazione sull'alimentazione

Raccomandazione	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
Si raccomanda una sana alimentazione, in quanto costituisce la pietra miliare per la prevenzione delle MCV in tutti i soggetti.	I	B	311

MCV, malattia cardiovascolare.
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenze bibliografiche a supporto della raccomandazione.

3a.5.1 Introduzione

Le abitudini alimentari influenzano il rischio CV, sia incidendo su alcuni fattori di rischio come la colesterolemia, la PA, il peso corporeo e il DM, sia attraverso altri effetti[311]. Le caratteristiche di una sana alimentazione sono riassunte nella Tabella 12.

La maggior parte delle evidenze disponibili sul rapporto tra alimentazione e MCV derivano da studi osservazionali, mentre pochi sono gli studi clinici randomizzati che hanno esaminato gli effetti dell'alimentazione sugli endpoint. L'impatto della dieta può essere valutato su tre livelli, facendo riferimento a specifici nutrienti, a differenti alimenti o gruppi di alimenti o a determinati modelli alimentari, fra i quali il più indagato è quello della dieta Mediterranea.

I nutrienti di rilevanza per le MCV sono rappresentati dagli acidi grassi (che incidono prevalentemente sui livelli delle lipoproteine), dai minerali (che influenzano prevalentemente la PA), dalle vitamine e dalle fibre.

3a.5.2 Acidi grassi

Il rischio di CAD diminuisce del 2-3% quando l'1% dell'introito energetico di acidi grassi saturi viene sostituito con gli acidi grassi polinsaturi. Analoghe riduzioni non sono state osservate quando l'apporto di acidi grassi saturi sia stato sostituito con carboidrati o acidi grassi monoinsaturi. Pertanto, l'introito di acidi grassi saturi deve ridotto ad un massimo del 10% dell'apporto energetico mediante sostituzione con acidi grassi polinsaturi[312].

Gli acidi grassi monoinsaturi esercitano effetti positivi sui livelli di C-HDL quando introdotti nella dieta in sostituzione degli acidi grassi saturi o dei carboidrati[313], ma i dati a supporto della loro capacità di ridurre il rischio di CAD sono limitati.

Gli acidi grassi polinsaturi riducono il C-LDL e, in misura minore, il C-HDL quando consumati in sostituzione degli acidi grassi saturi. Gli acidi grassi polinsaturi possono essere divisi in due gruppi, nello specifico gli acidi grassi omega-6, prevalentemente di origine vegetale, e gli acidi grassi omega-3, prevalentemente derivati dall'olio e grasso di pesce. Nell'ambito della famiglia degli omega-3, l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesaenoico (DHA) giocano un ruolo particolarmente importante, anche se non sono in grado di modificare la colesterolemia e non è chiaro se, a fronte delle terapie cardioprotettive attualmente disponibili, abbiano effetti favorevoli sulla mortalità da ogni causa o sulla mortalità per CAD o ictus[314,315].

Tabella 12. Caratteristiche di una sana alimentazione.

- Acidi grassi saturi: meno del 10% dell'apporto energetico totale, tramite sostituzione con acidi grassi polinsaturi.
- Acidi grassi trans-insaturi: il meno possibile, preferibilmente non da alimenti trattati e per meno dell'1% dell'apporto energetico totale da fonti naturali.
- Meno di 5 g di sale al giorno.
- 40-45 g di fibre al giorno, preferibilmente da prodotti integrali.
- ≥200 g di frutta al giorno (2-3 porzioni).
- ≥200 g di verdura al giorno (2-3 porzioni).
- Pesce 1-2 volte alla settimana, una delle quali costituita da pesce grasso.
- 30 g di noci non salate al giorno.
- Consumo di bevande alcoliche: da limitare a 2 bicchieri al giorno (20 g/die di alcool) per gli uomini e 1 bicchiere al giorno (10 g/die di alcool) per le donne.
- Deve essere assolutamente scoraggiato il consumo di bevande zuccherate e alcoliche.

Gli acidi grassi trans, categoria di acidi grassi insaturi, esercitano effetti particolarmente nocivi in termini di aumento del colesterolo totale e diminuzione del C-HDL. Questi acidi grassi, contenuti ad esempio nella margarina e nei prodotti da forno, si formano durante il processo di lavorazione industriale (idrogenazione). Una metanalisi di studi prospettici di coorte ha evidenziato che, mediamente, un introito di acidi grassi trans superiore al 2% dell'apporto energetico comporta un aumento del rischio di CAD del 23%[316]. È raccomando quindi di limitare l'introduzione di acidi grassi trans a meno dell'1% dell'apporto energetico totale, tenendo conto che minore è l'introito maggiori saranno i vantaggi.

L'impatto del colesterolo nella dieta sui livelli sierici di colesterolo è marginale rispetto a quello della composizione in acidi grassi della dieta. Quando vengono osservate le raccomandazioni delle linee guida che prevedono una diminuzione dell'introito di grassi saturi, generalmente questo si accompagna anche ad una riduzione dell'apporto di colesterolo nella dieta. Pertanto, alcune linee guida per una sana alimentazione (comprese queste) non forniscono delle indicazioni precise sull'introito di colesterolo nella dieta; in altri casi viene raccomandato di limitare l'apporto a meno di 300 mg/die.

3a.5.3 Minerali

Sulla base dei risultati di una metanalisi è stato stimato che anche una minima riduzione del consumo di sodio pari a 1 g/die si traduce in un calo della PAS di 3.1 mmHg nei pazienti ipertesi e di 1.6 mmHg nei pazienti normotesi[317]. Nello studio DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) è

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

stata osservata una relazione dose-risposta tra ridotto apporto di sodio e calo dei valori pressori[318]. Nella maggior parte dei paesi occidentali si rileva un elevato consumo di sale (~9-10 g/die), laddove l'introito massimo raccomandato è di 5 g/die[1], con quantità ottimali che non dovrebbero superare i 3 g/die. Per quanto il rapporto tra consumo di sale e PA sia ancora controverso, l'insieme delle evidenze attribuiscono inequivocabilmente alla riduzione dell'introito di sale un ruolo importante nel prevenire l'insorgenza di CAD e ictus. Mediamente, l'80% del consumo di sale deriva dai cibi conservati mentre solo il 20% viene assunto successivamente. Differenti scelte alimentari (minor consumo di cibi conservati e maggior consumo di alimenti di base) così come una riformulazione dei prodotti (a minor contenuto di sale) contribuiranno a ridurre l'introito di sale (v. sezione 3c.2).

Il potassio, le cui fonti principali sono rappresentate da frutta e verdura, influisce positivamente sui valori pressori. È stata dimostrata un'associazione inversa statisticamente significativa tra l'introito di potassio e il rischio di ictus incidente (RR 0.76, IC 95% 0.66-0.89)[319]. Oltre ad un minor consumo di sodio, un maggior apporto alimentare di potassio contribuisce a ridurre i valori di PA.

3a.5.4 Vitamine

Numerosi studi prospettici osservazionali e caso-controllo hanno documentato un'associazione inversa tra i livelli di vitamina A ed E e il rischio di MCV, ma diversi studi di intervento non sono riusciti a confermare tali risultati. Anche per quanto riguarda le vitamine del gruppo B (B6, B12 e acido folico) e la vitamina C non sono stati riportati effetti benefici.

I soggetti con livelli sierici di vitamina D nel terzile più basso presentano un rischio di mortalità CV e totale del 35% più elevato rispetto a quelli che si collocano nel terzile più alto (RR 1.35, IC 95% 1.13-1.61)[320], così come i soggetti con livelli sierici di vitamina D nel quintile più basso hanno un rischio di mortalità CV e da ogni causa, rispettivamente, del 41% e 57% più elevato rispetto a quelli che si collocano nel quintile più alto (RR 1.41, IC 95% 1.18-1.68; e RR 1.57, IC 95% 1.36-1.81)[321]. Negli RCT gli effetti osservati sono stati di minore entità: la supplementazione con vitamina D3, ma non con vitamina D2, è risultata associata ad una riduzione dell'11% della mortalità da ogni causa (RR 0.89, IC 95% 0.80-0.99)[320]. Per mancanza di sufficiente potenza statistica non è stato possibile determinare l'impatto sulla mortalità CV e, pertanto, non possono essere tratte conclusioni definitive in merito agli effetti della supplementazione con vitamina D (tipo di supplemento [D2 o D3], dosi e durata) in termini di prevenzione delle MCV.

3a.5.5 Fibre

Alcune metanalisi recenti di studi prospettici di coorte hanno indicato che un aumento dell'introito totale di fibre di 7 g/die si associa ad una riduzione del 9% del rischio di CAD (RR 0.91, IC 95% 0.87-0.94)[322], mentre un aumento di 10 g/die si associa ad una riduzione del 16% del rischio di ictus (RR 0.84, IC 95% 0.75-0.94)[323] e del 6% del rischio di DM di tipo 2 (RR 0.94, IC 95% 0.91-0.97)[324]. Non esistono attualmente dati che comprovino una analoga associazione con l'apporto di fibre derivante dal consumo di frutta e verdura. Sebbene i meccanismi restino ancora da definire chiaramente, è riconosciuto che un elevato introito di fibre determina una riduzione della risposta glicemica postprandiale dopo un pasto ad alto contenuto di carboidrati, nonché una riduzione dei livelli di colesterolo totale ed LDL.

3a.5.6 Alimenti e gruppi di alimenti

3a.5.6.1 Frutta e verdura

Diversi studi prospettici di coorte hanno dimostrato che il consumo di frutta e verdura esercita un effetto protettivo nella prevenzione delle MCV, di contro i dati degli RCT sono invece limitati. Una metanalisi ha riportato una riduzione della mortalità CV del 4% (RR 0.96, IC 95% 0.92-0.99) per ogni porzione aggiuntiva di frutta (pari a 77 g) e verdura (pari a 80 g) al giorno, mentre non sono state rilevate riduzioni superiori della mortalità da ogni causa con l'assunzione di oltre 5 porzioni[325]. In una metanalisi è stata evidenziata una riduzione del rischio di ictus dell'11% (RR 0.89, IC 95% 0.83-0.97) negli individui che assumevano 3-5 porzioni di frutta e verdura al giorno e del 26% (RR 0.74, IC 95% 0.69-0.79) negli individui che ne assumevano più di 5 porzioni rispetto a quelli che ne consumavano meno di 3 porzioni[326]. In una metanalisi di studi condotti in pazienti coronaropatici è stata riportata una diminuzione del rischio di CAD del 4% (RR 0.96, IC 95% 0.93-0.99) per ogni porzione aggiuntiva di frutta e verdura al giorno[327].

3a.5.6.2 Noci

Una metanalisi di studi prospettici di coorte ha documentato che il consumo di 30 g/die di noci si associa ad una riduzione del rischio di MCV di circa il 30% (RR 0.71, IC 95% 0.59-0.85)[328]. Occorre tuttavia sottolineare che le noci hanno un elevato contenuto calorico.

3a.5.6.3 Pesce

L'effetto protettivo del pesce sulle MCV è ascrivibile al suo elevato contenuto di acidi grassi omega-3. Le stime del rischio aggregato di studi prospettici di coorte indicano che il consumo di almeno una porzione di pesce alla settimana determina una riduzione del rischio di CAD del 16% (RR 0.85, IC 95% 0.75-0.95) rispetto ad un introito inferiore[329]. In una recente metanalisi, un consumo di pesce da 2 a 4 volte a settimana è risultato associato ad una riduzione del rischio di ictus del 6% (RR 0.94, IC 95% 0.90-0.98) rispetto ad un consumo limitato a meno di una volta alla settimana[330]. La relazione tra introito di pesce e rischio CV è di tipo non lineare; in particolare, nell'intervallo compreso tra un consumo di pesce da scarso ad assente si assiste ad un aumento del rischio. Di conseguenza, l'impatto sulla salute pubblica di un lieve incremento del consumo di pesce nella popolazione generale potrebbe essere di enormi proporzioni.

Riguardo all'olio di pesce sono stati pubblicati 3 RCT sulla prevenzione, condotti in pazienti post-infartuati o affetti da CAD che hanno ricevuto una quantità aggiuntiva di 400-1000 g di EPA/DHA al giorno, nei quali non è stata rilevata alcuna riduzione degli eventi CV nel gruppo intervento. Una recente metanalisi di 20 studi, per la maggioranza incentrati sulla prevenzione degli eventi CV recidivanti, non ha riportato alcun beneficio della supplementazione con olio di pesce sugli esiti CV[315].

3a.5.6.4 Bevande alcoliche

L'assunzione di 3 o più bevande alcoliche al giorno è associata ad un elevato rischio CV. I risultati degli studi epidemiologici

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

dimostrano che i soggetti che consumano quantità moderate di alcool (1-2 unità al giorno) hanno un rischio più basso di sviluppare MCV rispetto ai soggetti astemi ma, per quanto tale associazione non sembri dipendere da peculiari caratteristiche degli astemi[331], non può essere esclusa del tutto la potenziale presenza di fattori di confondimento residui o una causalità inversa. Un recente studio basato sul principio della randomizzazione mendeliana, nel quale sono state incluse le analisi di 59 indagini epidemiologiche, ha inoltre messo in discussione i benefici derivanti da un moderato consumo alcolico[332], evidenziando nei soggetti astemi un rischio più basso di esiti CV avversi e documentando come l'assunzione di qualsiasi dose di alcool comporti un innalzamento dei valori pressori e del BMI.

3a.5.6.5 Bevande analcoliche e zuccherate

Le bevande analcoliche zuccherate costituiscono la maggiore fonte singola di calorie nella dieta americana, ma hanno rilevanza anche in Europa, arrivando a rappresentare il 10-15% delle calorie totali assunte quotidianamente dai bambini e dagli adolescenti. Il consumo regolare di bevande analcoliche è risultato associato al sovrappeso e allo sviluppo di sindrome metabolica e DM di tipo 2. La sostituzione delle bevande zuccherate con bevande dolcificate artificialmente ha determinato un minor aumento del peso nei bambini nell'arco di un periodo di 18 mesi[333]. Le bibite zuccherate provocano un aumento di peso anche nei soggetti adulti ed un loro consumo regolare (2 volte al giorno vs 1 volta al mese) è risultato associato ad un aumento del rischio di CAD del 35% nelle donne, anche dopo aggiustamento per altri stili di vita poco salutari o per altri fattori dietetici, a differenza delle bevande dolcificate per le quali non è stata evidenziata una correlazione con il rischio di CAD. Secondo le raccomandazioni dell'OMS, l'introito giornaliero di zuccheri (mono- e disaccaridi) non deve superare il 10% delle calorie totali, compresi gli zuccheri aggiunti e quelli presenti nella frutta e nei succhi di frutta[334].

3a.5.7 Alimenti funzionali

Gli alimenti funzionali contenenti fitosteroli (steroli e stanoli vegetali) sono efficaci nel ridurre i livelli di C-LDL mediamente del 10% se consumati in quantità pari a 2 g/die. L'effetto ipocolesterolemizzante è aggiuntivo a quello derivante da una dieta a basso contenuto di grassi o dall'utilizzo di statine. La somministrazione di alte dosi di fitosteroli consente di ottenere una maggiore riduzione della colesterolemia[335]. Ad oggi non sono stati ancora condotti studi con endpoint clinici.

3a.5.8 Modelli alimentari

La valutazione dell'impatto di un modello alimentare completo può teoricamente delineare il potenziale di prevenzione della dieta, fornendo una stima combinata degli effetti favorevoli di diverse abitudini alimentari. Il modello di dieta mediterranea racchiude molti dei nutrienti e degli alimenti menzionati in precedenza: un elevato introito di frutta, verdura, legumi, cereali integrali, pesce ed acidi grassi insaturi (in particolare olio di oliva), nonché un consumo moderato di alcool (prevalentemente vino da assumere preferibilmente durante i pasti) e un ridotto consumo di carne (rossa), latticini ed acidi grassi saturi. Una metanalisi di studi prospettici di coorte ha evidenziato come una maggiore aderenza alla dieta mediterranea sia associata ad una riduzione dell'incidenza di MCV e della mortalità CV del 10% (RR aggregato 0.90, IC 95% 0.87-0.93) e ad una riduzione della mortalità per tutte le cause dell'8% (RR aggregato 0.92, IC 95% 0.90-0.94). In un RCT condotto in soggetti ad alto rischio, l'osservanza per 5 anni di un regime alimentare basato sulla dieta mediterranea determinava, rispetto ad una dieta di controllo, una riduzione del rischio di MCV del 29% (RR 0.71, IC 95% 0.56-0.90)[337].

Le lacune nelle evidenze

- La sfida maggiore per un'alimentazione volta a prevenire l'insorgenza di MCV risiede nello sviluppare strategie più efficaci che inducano le persone a modificare le loro abitudini alimentari (in termini sia quantitativi che qualitativi) e a mantenere una sana alimentazione e un peso corporeo nella norma.
- Sono in corso studi mirati a valutare quali sostanze contenute negli alimenti possano esercitare un effetto protettivo.

3a.6 Peso corporeo

Messaggi chiave

- Tanto il sovrappeso quanto l'obesità sono associati ad un aumentato rischio di morte CV e per tutte le cause. La mortalità per tutte le cause è più bassa in presenza di un BMI 20-25 kg/m^2 (nei soggetti di età <60 anni); maggiori riduzioni di peso corporeo non hanno un effetto protettivo contro le MCV.
- Il peso corporeo ideale nell'anziano è superiore a quello di un soggetto giovane o di mezza età.
- Il conseguimento e il mantenimento di un peso corporeo ideale ha effetti favorevoli sui fattori di rischio metabolici (PA, livelli lipidici, tolleranza al glucosio) e riduce il rischio CV.

Raccomandazione per il peso corporeo

Raccomandazione	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
Per i soggetti con peso corporeo ideale[d] si raccomanda di mantenere tale condizione. Per i soggetti in sovrappeso od obesi si raccomanda di conseguire un peso corporeo ideale (o una riduzione del peso) allo scopo di ridurre la pressione arteriosa, la dislipidemia e il rischio di sviluppare DM di tipo 2, migliorando così il profilo di rischio CV.	I	A	338,339

CV, cardiovascolare; DM, diabete mellito.
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenze bibliografiche a supporto della raccomandazione.
[d]BMI 20-25 kg/m^2. Le evidenze disponibili indicano che il peso corporeo ideale nell'anziano è superiore a quello di un soggetto giovane o di mezza età[339].

3a.6.1 Introduzione

In molti paesi si assiste ad una tendenza positiva dei maggiori fattori di rischio, con una riduzione dei valori di colesterolemia totale e PA e della prevalenza dell'abitudine al fumo, che ha determinato una diminuzione della mortalità CV. Di contro, negli ultimi decenni un numero sempre maggiore di soggetti presenta elevati valori di BMI, traducendosi in un aumento della prevalenza di DM di tipo 2. Negli Stati Uniti è stato stimato che, qualora l'andamento dell'obesità per il periodo 2005-2020 resti incontrollato, la percentuale di soggetti obesi

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

rischia di vanificare gli effetti positivi derivanti dalla diminuzione della percentuale di fumatori[340]. Le maggiori complicanze cliniche associate ad un aumento del peso corporeo sono rappresentate da ipertensione arteriosa, dislipidemie, insulino-resistenza, processi infiammatori e protrombotici, albuminuria e sviluppo di DM ed eventi CV (SC, CAD, FA e ictus).

3a.6.2 Quale indice di obesità è il miglior predittore di rischio cardiovascolare?

Il BMI [peso (kg)/altezza (m)^2] può essere misurato facilmente ed è ampiamente utilizzato per definire le diverse categorie di peso (v. Tabella C dell'addenda online)[341]. La quantità e la distribuzione del grasso corporeo sono entrambe importanti, in quanto l'accumulo di gasso a livello dell'addome (grasso viscerale) comporta un maggior rischio rispetto all'entità di grasso sottocutaneo.

Sono disponibili diverse misure per la determinazione del grasso corporeo (v. Tabella D dell'addenda online). La maggior parte dei dati disponibili riguarda il BMI, il rapporto vita-fianchi e la semplice circonferenza vita. Per una misurazione ottimale della circonferenza vita, questa deve essere effettuata in corrispondenza del punto intermedio tra il margine inferiore dell'ultima costa e la cresta iliaca antero-superiore con il soggetto in posizione eretta. I valori di riferimento definiti dall'OMS[374] sono quelli maggiormente applicati in Europa; questi sono articolati su due livelli:

- una circonferenza vita ≥94 cm per gli uomini e ≥80 cm per le donne definisce il valore soglia oltre il quale occorre evitare ulteriori incrementi ponderali,
- una circonferenza vita ≥102 cm per gli uomini e ≥88 cm per le donne definisce il valore soglia per il quale occorre raccomandare una riduzione di peso.

Questi valori sono stati calcolati con riferimento all'etnia caucasica e, pertanto, per altri gruppi razziali ed etnici è necessario applicare differenti cut-off per le misure antropometriche. Una metanalisi è giunta alla conclusione che tanto il BMI quanto la circonferenza vita correlano in maniera forte e continuativa con il rischio di MCV e DM di tipo 2[342], quindi nella pratica routinaria è solitamente sufficiente la determinazione del BMI.

3a.6.3 Esiste l'"obesità metabolicamente sana"?

Il fenotipo dell'"obesità metabolicamente sana", definita come la presenza di uno stato di obesità in assenza di fattori di rischio metabolici, è stato oggetto di grande attenzione. Secondo alcuni studi, esiste una determinata categoria di soggetti obesi che è esente da complicanze metaboliche come l'ipertensione arteriosa e l'insulino-resistenza, pur presentando una mortalità per tutte le cause più elevata rispetto ai soggetti metabolicamente sani con peso corporeo ideale[343,344]. Tuttavia, i risultati a lungo termine dello studio Whitehall enfatizzano il concetto secondo il quale l'obesità metabolicamente sana sia una condizione transitoria[345], piuttosto che uno "stato" specifico, che comporta progressivamente alterazioni del metabolismo glucidico.

3a.6.4 Il paradosso dell'obesità in pazienti con coronaropatia accertata

Se, da un lato, a livello di popolazione l'obesità risulta associata ad un aumento del rischio di MCV, dall'altro nei pazienti con CAD accertata le evidenze sono invece contraddittorie. Le revisioni sistematiche su pazienti affetti da CAD o sottoposti ad intervento coronarico percutaneo hanno documentato un fenomeno, definito "paradosso dell'obesità", secondo il quale l'obesità sembra esercitare un effetto protettivo[338,346]. Tale osservazione è stata riportata anche per i pazienti con SC. Tuttavia, ciò non deve indurre ad un'interpretazione errata di tale fenomeno, arrivando a raccomandare valori target di BMI più elevati nei pazienti con CAD nota, in quanto potrebbe sussistere un effetto causale inverso. In tale contesto, l'efficienza cardiorespiratoria può influenzare il rapporto tra adiposità e prognosi clinica, tenuto conto che i soggetti normopeso con condizioni fisiche non ottimali hanno un rischio di mortalità superiore a quello dei soggetti in buona forma fisica, indipendentemente dai valori di BMI, così come i soggetti obesi o in sovrappeso con condizioni fisiche ottimali hanno un rischio di mortalità analogo a quello di soggetti normopeso in buona forma fisica[347]. I risultati dello studio EPIC indicano inoltre che l'inattività fisica sembra avere un maggiore impatto sulla mortalità rispetto ad un elevato BMI[348].

3a.6.5 Obiettivi terapeutici e modalità di trattamento

Esiste una correlazione positiva lineare tra rischio CV e BMI ed altre misure di grasso corporeo. In considerazione del fatto che la mortalità per tutte le cause sembra essere più elevata a fronte di un BMI <20 kg/m^2 [339], valori così bassi di BMI non sono raccomandati come obiettivo terapeutico.

La dieta, l'attività fisica e le modificazioni comportamentali, pur rappresentando le fondamenta del trattamento del sovrappeso e dell'obesità, si rilevano spesso interventi inefficaci a lungo termine e, quali ulteriori opzioni terapeutiche, possono essere prese in considerazione la terapia medica con orlistat e/o la chirurgia bariatrica. In una recente metanalisi, i pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica hanno mostrato un minor rischio di IM, ictus, eventi CV e mortalità rispetto ai controlli trattati con presidi non chirurgici[349].

Le lacune nelle evidenze

- È necessaria una maggiore conoscenza ed attuazione delle strategie efficaci volte a conseguire un calo ponderale e a mantenere un peso corporeo ideale a lungo termine.
- Restano da definire i rispettivi ruoli della dieta, dell'attività fisica e delle modificazioni comportamentali nella gestione dei soggetti in sovrappeso od obesi.
- Restano da definire i valori ottimali di BMI da perseguire nel corso della vita (in età avanzata e dopo un evento CV).

3a.7 Controllo dei livelli lipidici

Messaggi chiave

- Elevati livelli plasmatici di C-LDL provocano aterosclerosi.
- Una riduzione del C-LDL si associa ad un minor rischio di eventi CV.
- Ridotti livelli di C-HDL si associano ad un aumentato rischio CV, ma gli interventi mirati ad incrementare il C-HDL non sono risultati associati ad una diminuzione del rischio CV.
- Le modifiche dello stile di vita e dell'alimentazione sono raccomandate in tutti i soggetti.
- L'intensità degli interventi deve essere definita sulla base del rischio CV globale.
- La determinazione della colesterolemia totale ed HDL deve essere adeguatamente effettuata a digiuno, permettendo così di ricavare i livelli di colesterolo non-HDL.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

Raccomandazioni per il controllo dei livelli lipidici

Raccomandazioni[d,e]	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
Nei pazienti a rischio CV MOLTO ELEVATO, si raccomanda di perseguire valori target di C-LDL <1.8 mmol/l (<70 mg/dl) o una riduzione ≥50% se i livelli basali sono compresi tra 1.8 e 3.5 mmol/l (70 e 135 mg/dl)[f].	I	B	350-353
Nei pazienti a rischio CV ELEVATO, si raccomanda di perseguire valori target di C-LDL <2.6 mmol/l (<100 mg/dl) o una riduzione ≥50% se i livelli basali sono compresi tra 2.6 e 5.1 mmol/l (100 e 200 mg/dl).	I	B	350-353
Nei restanti pazienti in trattamento ipolipemizzante, deve essere presa in considerazione l'opportunità di perseguire valori target di C-LDL <3.0 mmol/l (<115 mg/dl).	IIa	C	350-353

C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; CV, cardiovascolare.
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenze bibliografiche a supporto delle raccomandazioni.
[d]Il colesterolo non-HDL costituisce un target alternativo ragionevole e pratico in quanto la sua determinazione non richiede il digiuno. Nei soggetti a rischio molto elevato, elevato o moderato-basso sono raccomandati target secondari di colesterolo non-HDL rispettivamente di: <2.6, <3.4 e <3.8 mmol/l (<100, <130 e <145 mg/dl).
[e]È stato considerato il fatto che i medici di medicina generale potrebbero preferire un unico obiettivo generale di C-LDL pari a 2.6 mmol/l (100 mg/dl) ma, pur riconoscendo la semplicità di tale approccio e la sua potenziale utilità in alcuni contesti, esistono maggiori evidenze scientifiche a supporto dei tre target in funzione del livello di rischio.
[f]Questa è la raccomandazione generale per i soggetti a rischio molto elevato, ma occorre sottolineare che per i pazienti con insufficienza renale cronica le evidenze sono meno consolidate.

3a.7.1 Introduzione

Studi di genetica e di anatomia patologica, così come studi osservazionali e di intervento hanno inequivocabilmente dimostrato che le dislipidemie, in particolar modo l'ipercolesterolemia, giocano un ruolo cruciale nel determinismo delle MCV.

I lipidi, come ad esempio il colesterolo ed i trigliceridi, circolano nel plasma sanguigno sotto forma di lipoproteine legate a diverse proteine (le apolipoproteine). Le principali lipoproteine deputate al trasporto del colesterolo nel plasma (le LDL) hanno proprietà pro-aterogene. Attualmente, il ruolo esercitato dalle lipoproteine ricche in trigliceridi è ancora oggetto di studio: i chilomicroni e le lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) di grandi dimensioni non sembrano esplicare un'azione pro-aterogena, ma elevate concentrazioni di queste lipoproteine ricche in trigliceridi possono aumentare il rischio di pancreatite. In studi condotti secondo il principio della randomizzazione mendeliana, le lipoproteine "remnant" [colesterolo totale – (C-LDL + C-HDL)] sono risultate dotate di effetti pro-aterogeni.

3a.7.2 Colesterolo totale e colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità

Normalmente le LDL trasportano la maggior parte del colesterolo ed è stata documentata una forte associazione positiva fra un ampio range di livelli di colesterolo totale ed LDL e il rischio di eventi CV[354] tanto nei soggetti di entrambi i sessi senza MCV quanto nei pazienti con MCV clinicamente manifesta.

È ormai inconfutabile che la riduzione dei livelli plasmatici di C-LDL si accompagni ad una riduzione del rischio CV ed i risultati di studi epidemiologici, nonché di trial randomizzati condotti con statine con endpoint clinici e angiografici hanno confermato che la riduzione del C-LDL deve costituire l'obiettivo primario nella prevenzione delle MCV[38].

Nelle metanalisi di numerosi studi con statine è stata evidenziata una riduzione dose-dipendente del rischio relativo di eventi CV al decrescere dei livelli di C-LDL. Ad ogni decremento dei livelli di C-LDL di 1.0 mmol/l (38.6 mg/dl) corrisponde una riduzione della mortalità CV e del rischio di IM non fatale del 20-25%[350].

3a.7.3 Apolipoproteina B

Negli studi di outcome le concentrazioni di apolipoproteina B (apoB) (la principale componente della famiglia delle lipoproteine aterogene) sono state misurate parallelamente a quelle di C-LDL[356]. Sulla base delle evidenze disponibili sembra che l'apoB sia un predittore di rischio coronarico al pari del C-LDL; inoltre, le determinazioni di apoB sembrano essere meno suscettibili di errori laboratoristici rispetto al C-LDL, in particolar modo nei pazienti ipertrigliceridemici (>3.4 mmol/l o >300 mg/dl), ma non vi sono dati che documentino una loro superiorità rispetto al C-LDL nel predire il rischio di eventi CV[357].

3a.7.4 Trigliceridi

L'ipertrigliceridemia rappresenta un fattore di rischio indipendente per MCV, seppure tale correlazione risulti meno forte rispetto a quella rilevabile per l'ipercolesterolemia[358]. L'associazione del rischio è maggiormente evidente con forme di ipertrigliceridemia moderata anziché grave (>10 mmol/l o ~900 mg/dl); di contro quest'ultima costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo di pancreatite. Non esistono, tuttavia, sufficienti dati provenienti da studi randomizzati che consentano di definire i valori ideali di trigliceridi da conseguire. Alcune metanalisi indicano che il conseguimento di livelli target di trigliceridi può contribuire a ridurre il rischio di MCV in particolari categorie di soggetti che presentano un'elevata trigliceridemia e ridotti livelli di C-HDL. Allo stato attuale vengono considerati marker di aumentato rischio CV valori di trigliceridi a digiuno >1.7 mmol/l (>~150 mg/dl), mentre concentrazioni ≤1.7 mmol/l sono un obiettivo terapeutico non suffragato da solide evidenze.

3a.7.5 Colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità

Basse concentrazioni di C-HDL sono associate in modo indipendente ad un aumentato rischio CV[359] e possono essere considerate in linea teorica un fattore di rischio per CAD al pari persino dell'ipercolesterolemia (da aumentati livelli di C-LDL)[360]. Nei pazienti affetti da diabete di tipo 2, con obesità addominale ed un quadro di insulino-resistenza, così come in quelli fisicamente inattivi, è frequente il riscontro di trigliceridi moderatamente elevati in associazione a bassi livelli di C-HDL, indicativo di una forma di dislipidemia caratterizzata dalla presenza di particelle LDL aterogene piccole e dense. Valori di C-HDL <1.0 mmol/l (<40 mg/dl) negli uomini e <1.2 mmol/l (<45 mg/dl) nelle donne possono essere considerati un marker di aumentato rischio CV, anche se recenti studi di randomizzazione mendeliana hanno sollevato dei dubbi circa il ruolo causale del C-HDL nell'insorgenza delle MCV[361]. L'attività fisica unitamente ad altri fattori correlati allo stile di vita costituiscono tuttora le modalità più importanti, rispetto al trattamento farmacologico, per incrementare i livelli di C-HDL.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

3a.7.6 Lipoproteina(a)

La lipoproteina(a) [Lp(a)] si differenzia dalla LDL per la presenza di una proteina aggiuntiva denominata apolipoproteina(a). Elevati livelli di Lp(a) sono associati ad un aumentato rischio per CAD ed ictus ischemico e studi di randomizzazione mendeliana hanno evidenziato anche un ruolo causale nell'insorgenza di MCV, anche se non vi sono evidenze supportate da studi randomizzati in favore di un beneficio derivante dalla riduzione delle concentrazioni di Lp(a) in termini di diminuzione del rischio CV[362]. Allo stato attuale, non è quindi giustificato effettuare uno screening della popolazione generale facendo riferimento ai livelli plasmatici di Lp(a), ma può essere preso in considerazione nei pazienti a rischio intermedio nell'ottica di migliorare la stima del rischio o nei soggetti con anamnesi familiare positiva per MCV precoce.

3a.7.7 Rapporto apolipoproteina B/apolipoproteina A1

L'apolipoproteina A1 (apoA1) costituisce il maggior componente proteico delle HDL ed è fuori di ogni dubbio che il rapporto apoB/apoA1 rappresenti uno dei più forti marker di rischio CV[112,355]. Ciononostante, resta tuttora da definire se tale variabile possa essere utilizzata come obiettivo terapeutico. Tenuto conto che in Europa non tutti i laboratori sono in grado di eseguire il dosaggio delle apolipoproteine, che i metodi di misurazione sono più costosi rispetto a quelli più comunemente utilizzati per i parametri correlati al profilo lipidico e che la determinazione di questa variabile consente di ottenere limitate informazioni aggiuntive, al momento il suo impiego non è raccomandato.

3a.7.8 Calcolo dei parametri correlati al profilo lipidico

3a.7.8.1 Colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità

Il C-LDL può essere misurato direttamente, ma nella maggior parte degli studi ed in molti laboratori viene calcolato mediante la formula di Friedewald[363]:

- in mmol/l: C-LDL = colesterolo totale – C-HDL – (0.45 x trigliceridi)
- in mg/dl: C-LDL = colesterolo totale – C-HDL – (0.2 x trigliceridi)

La formula di Friedewald può essere applicata unicamente in assenza di ipertrigliceridemia (<4.5 mmol/l o <~400 mg/dl) o di ipocolesterolemia (C-LDL <~1.3 mmol/l o <50 mg/dl). in quanto il rapporto trigliceridi/colesterolo totale nelle VLDL e nei chilomicroni (ricchi in trigliceridi) aumenta progressivamente con l'aumentare dei livelli di trigliceridi. I metodi diretti possono rivelarsi meno sensibili nella determinazione dei livelli plasmatici di trigliceridi e alcuni dati recenti dimostrano che possono generare misurazioni poco attendibili in presenza di ipertrigliceridemia. Inoltre, i valori ottenuti con diversi metodi diretti non sono necessariamente perfettamente uguali, in particolar modo in riferimento ad elevati o ridotti livelli di C-LDL.

3a.7.8.2 Colesterolo non legato alle lipoproteine ad alta densità (misura accurata anche in condizioni di non digiuno)

Il colesterolo non-HDL, che comprende il colesterolo contenuto nelle LDL, nelle lipoproteine a densità intermedia e nelle particelle VLDL e *remnant*, consente di ottenere informazioni sulle concentrazioni plasmatiche di lipoproteine pro-aterogene e fornisce una stima del rischio CV addirittura migliore di quella del C-LDL[351]. Gli obiettivi per la colesterolemia non-HDL devono essere di 0.8 mmol/l (30 mg/dl) più elevati rispetto a quelli previsti per il C-LDL. A differenza del C-LDL, il calcolo del colesterolo non-HDL, ricavabile facilmente sottraendo al valore del colesterolo totale quello del C-HDL, può essere effettuato anche in presenza di livelli di trigliceridi >4.5 mmol/l (>400 mg/dl), il che lo rende superiore alla determinazione del C-LDL nei pazienti con elevate concentrazioni plasmatiche di trigliceridi, oltre a presentare il vantaggio di non richiedere il digiuno per eseguire il prelievo di sangue. Alcune evidenze indicano un possibile ruolo del colesterolo non-HDL come obiettivo terapeutico[364] e, in considerazione del fatto che fornisce informazioni sulle concentrazioni di lipoproteine aterogene che contengono apoB, si ritiene possa costituire ragionevolmente un obiettivo terapeutico alternativo, seppur non sia stato utilizzato come endpoint negli studi di trattamento.

3a.7.8.3 Colesterolo remnant

In recenti studi condotti secondo il principio della randomizzazione mendeliana è stata evidenziata una relazione causale tra colesterolo *remnant* [colesterolo totale – (C-HDL + C-LDL)] e malattia aterosclerotica. Tale parametro, tuttavia, non può essere preso in considerazione quale fattore predittivo, né come obiettivo terapeutico principale, e si rendono necessari ulteriori studi clinici e di popolazione.

3a.7.9 Esclusione di forme di dislipidemia familiare e secondaria

Prima di iniziare qualsiasi trattamento, devono essere escluse potenziali cause secondarie di dislipidemia, in quanto il trattamento di eventuali patologie sottostanti determina un miglioramento dell'iperlipidemia, rendendo quindi inutile ogni altra terapia ipolipemizzante. Ciò si dimostra particolarmente vero in condizioni di ipotiroidismo. Le dislipidemie secondarie possono essere dovute anche ad abuso di alcool, DM, sindrome di Cushing, malattie epatiche o renali o impiego di alcuni farmaci (es. corticosteroidi). I pazienti che verosimilmente sono affetti da dislipidemie su base genetica, come nel caso dell'FH, possono essere identificati a fronte della presenza di marcate alterazioni del profilo lipidico e/o di una storia familiare positiva e devono essere indirizzati possibilmente ad uno specialista. Le raccomandazioni relative al trattamento contenute in queste linee guida non sono verosimilmente applicabili a questa particolare categoria di pazienti ma sono dettagliate nelle linee guida sulle dislipidemie elaborate congiuntamente dall'ESC e dalla European Atherosclerosis Society[38,352]. Il riscontro di livelli di C-LDL >5.1 mmol/l (>200 mg/dl) in pazienti non in trattamento deve indurre ad un'accurata valutazione per il sospetto di FH, ma in presenza di storia di MCV precoce o di storia familiare positiva, la possibilità di FH deve essere presa in considerazione già a valori inferiori di C-LDL.

3a.7.10 Quali pazienti trattare e con quali obiettivi terapeutici

In linea generale, gli RCT sono lo strumento ideale per definire le soglie decisionali e gli obiettivi terapeutici sulla base delle evidenze. Teoricamente, la definizione degli obiettivi terapeutici richiederebbe la randomizzazione dei pazienti secondo differenti obiettivi lipidici, ma di fatto la maggior parte delle evidenze derivano da studi osservazionali o analisi *post-hoc* di RCT (e quindi da analisi di meta-regressione) nei quali i pazienti sono stati randomizzati a diverse strategie di trattamento (anziché

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

Tabella 13. Possibili strategie di intervento in funzione del rischio cardiovascolare globale e dei livelli di colesterolo LDL.

Rischio CV globale (SCORE) % [*ndr:* CUORE %]	Livelli di C-LDL				
	<70 mg/dl <1.8 mmol/l	70 - <100 mg/dl 1.8 - <2.6 mmol/l	100 - <155 mg/dl 2.6 - <4.0 mmol/l	155 - <190 mg/dl 4.0 - <4.9 mmol/l	≥190 mg/dl ≥4.9 mmol/l
<1 [*ndr:* <5]	Consigli sullo stile di vita	Consigli sullo stile di vita	Consigli sullo stile di vita	Consigli sullo stile di vita	Consigli sullo stile di vita, considerare terapia farmacologica se controllo inadeguato
Classe[a]/Livello[b]	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1 - <5 [*ndr:* ≥5 - <20]	Consigli sullo stile di vita	Consigli sullo stile di vita	Consigli sullo stile di vita, considerare terapia farmacologica se controllo inadeguato	Consigli sullo stile di vita, considerare terapia farmacologica se controllo inadeguato	Consigli sullo stile di vita, considerare terapia farmacologica se controllo inadeguato
Classe[a]/Livello[b]	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
≥5 - <10 o rischio elevato [*ndr:* ≥20 - <30]	Consigli sullo stile di vita	Consigli sullo stile di vita, considerare terapia farmacologica se controllo inadeguato	Consigli sullo stile di vita e terapia farmacologica nella maggior parte dei casi	Consigli sullo stile di vita e terapia farmacologica	Consigli sullo stile di vita e terapia farmacologica
Classe[a]/Livello[b]	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10 o rischio molto elevato [*ndr:* ≥30]	Consigli sullo stile di vita, considerare terapia farmacologica	Consigli sullo stile di vita e concomitante terapia farmacologica	Consigli sullo stile di vita e concomitante terapia farmacologica	Consigli sullo stile di vita e concomitante terapia farmacologica	Consigli sullo stile di vita e concomitante terapia farmacologica
Classe[a]/Livello[b]	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

CV, cardiovascolare; C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; SCORE, Systematic Coronary Risk Estimation.
[a]Classe di raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.
Le indicazioni al trattamento farmacologico devono basarsi sul giudizio e sulle conoscenze che ciascun medico ha del proprio paziente. Occorre sottolineare che la stratificazione del rischio non è applicabile ai soggetti con ipercolesterolemia familiare per i quali è raccomandata la terapia farmacologica che può essere presa in considerazione in presenza di livelli di rischio anche più bassi rispetto ai valori soglia di riferimento riportati in tabella. Pertanto, in alcuni casi, il trattamento può essere preso in considerazione in soggetti a rischio intermedio (1-5%), purché siano debitamente informati del fatto che la riduzione del rischio assoluto è modesta e dell'elevato numero di pazienti che è necessario trattare per ottenere un beneficio. Nei soggetti a rischio più elevato (5-10%), la terapia farmacologica comporta un beneficio leggermente superiore in termini di rischio assoluto e deve quanto meno essere presa in considerazione. La terapia farmacologica è fortemente consigliata nei soggetti che presentano un rischio molto elevato (≥10%). Nell'ambito di questa categoria, nei soggetti con livelli basali di C-LDL già al di sotto dell'obiettivo terapeutico di 1.8 mmol/l (70 mg/dl), il beneficio derivante dalla terapia con statine è meno certo, ma comunque probabile.

a differenti obiettivi terapeutici). Pertanto, le raccomandazioni riflettono il consenso basato sui dati epidemiologici di ampi studi e sugli RCT che hanno messo a confronto diversi regimi di trattamento piuttosto che diversi obiettivi lipidici.

In passato, il valore soglia e l'obiettivo terapeutico per il C-LDL era definito da livelli pari a 2.6 mmol/l (100 mg/dl); tale target è tuttora considerato ragionevole nella maggior parte dei pazienti nei quali viene posta indicazione alla terapia ipolipemizzante sulla base della stima del rischio CV (v. sezione 2).

Le evidenze derivate dai trial indicano che una riduzione del C-LDL a valori ≤1.8 mmol/l (<70 mg/dl) si associa ad un minor rischio di eventi CV ricorrenti[365]; pertanto, livelli di C-LDL pari a 1.8 mmol/l (70 mg/dl) sembrano un obiettivo ragionevole non solo per prevenire le recidive di eventi CV ma anche in altre categorie di pazienti ad altissimo rischio. A fronte di valori basali compresi tra 1.8 e 3.5 mmol/l (70-135 mg/dl), quale obiettivo terapeutico si raccomanda anche una riduzione del C-LDL di almeno il 50%.

Qualora il prelievo non possa essere eseguito a digiuno, la determinazione del colesterolo non-HDL può costituire un target alternativo, con obiettivi terapeutici inferiori a 2.6, 3.4 e 3.8 mmol/l (<100, <130 e <145 mg/dl) da conseguire nei soggetti a rischio CV, rispettivamente, molto elevato, elevato o moderato-basso. Il colesterolo non-HDL rappresenta un obiettivo secondario che può essere applicato anche ai soggetti con ipertrigliceridemia, nei quali può essere previsto quale ragionevole obiettivo, seppur non genericamente raccomandato, anche il raggiungimento di livelli di apoB <80 mg/dl in caso di alto rischio CV o <100 mg/dl in caso di altissimo rischio CV.

I benefici della terapia ipolipemizzante dipendono dai livelli iniziali di rischio: più elevato è il rischio, maggiore è il beneficio in termini di riduzione del rischio assoluto (Tabella 13). Non vi sono differenze, invece, in termini di riduzione del rischio relativo tra uomini o donne, tra differenti gruppi di età o tra soggetti con o senza DM[366].

3a.7.11 Pazienti con nefropatia

L'IRC può essere caratterizzata da dislipidemia mista (elevati trigliceridi, aumentato C-LDL e ridotto C-HDL)[367]. La terapia con statine determina effetti positivi sugli esiti CV nei pazienti con IRC[368] e in alcuni studi si è dimostrata efficace nel rallentare la velocità di progressione del danno renale[369,370]. Analoghi risultati sono stati osservati con la terapia di combinazione con ezetimibe in aggiunta alla statina, ma non con ezetimibe in monoterapia[368]. Nei pazienti con nefropatia terminale si raccomanda di non istituire la terapia ipolipemizzante, mentre in quelli già in trattamento con ipolipemizzanti che presentano IRC ad evoluzione terminale può essere preso in considerazione di non interrompere la terapia[368].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

3a.7.12 Farmaci

L'attuale armamentario di farmaci ipolipemizzanti comprende gli inibitori della 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A reduttasi (statine), i fibrati, i sequestranti degli acidi biliari (resine a scambio anionico), la niacina (acido nicotinico), gli inibitori selettivi dell'assorbimento intestinale del colesterolo (es. ezetimibe) e, più recentemente, gli inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9). La risposta a ognuno di questi trattamenti è estremamente variabile da un individuo all'altro e, pertanto, si raccomanda di monitorare gli effetti sui livelli di C-LDL.

Le statine sono efficaci nel ridurre non solo i livelli di C-LDL, ma anche la morbosità e mortalità CV, nonché la necessità di rivascolarizzazione coronarica[371,372]. Quando somministrate alle dosi più elevate per conseguire una diminuzione del C-LDL di almeno il 50% rispetto ai valori basali, le statine sembrano anche rallentare la progressione dell'aterosclerosi e indurne persino la regressione, così come sono efficaci nel ridurre i livelli dei trigliceridi e, stante ai dati di una metanalisi, nel ridurre anche il rischio di pancreatite[374]. Pertanto, le statine devono essere considerate i farmaci di prima scelta nei pazienti con ipercolesterolemia o iperlipidemia mista.

Alcuni dati indicano che la combinazione di statine con ezetimibe può esercitare anch'essa effetti favorevoli, confermando quanto evidenziato da una metanalisi della CTT (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration) dove la riduzione del C-LDL costituiva l'elemento determinante dei benefici osservati, indipendentemente dall'approccio utilizzato[353,375].

Occasionalmente è stato osservato un innalzamento degli enzimi epatici in corso di terapia con statine, ma essendo generalmente reversibile non è indicato il monitoraggio di routine. Il 5-10% dei pazienti trattati con statine sviluppa mialgia, mentre solo raramente rabdomiolisi. Al fine di ridurre al minimo il rischio di miopatia (intensa sintomatologia muscolare), occorre identificare i pazienti vulnerabili e/o evitare eventuali interazioni delle statine con particolari farmaci[376] (v. Tabella E dell'addenda online). Tenuto conto che le statine vengono prescritte per terapie a lungo termine, devono essere attentamente e costantemente valutate le possibili interazioni con altri farmaci, in quanto molti pazienti possono ricevere terapie farmacologiche concomitanti per condizioni cliniche associate[377]. In termini pratici, la gestione del paziente che soffre di mialgia ma non presenta sostanziali alterazioni dei valori di creatinchinasi sierica consiste nel tentare diverse opzioni che più frequentemente contemplano il passaggio ad un'altra statina o la prescrizione di dosaggi più bassi per diversi giorni della settimana con successivo graduale aumento[376].

In linea generale, le statine hanno un profilo di sicurezza complessivamente accettabile e, sebbene in passato sia stato riportato che la terapia ipolipemizzante possa contribuire ad aumentare la mortalità non CV (es. rischio di tumori, suicidio, depressione) o facilitare lo sviluppo di disturbi mentali, queste osservazioni non hanno trovato conferma in un'ampia metanalisi[378]. Fra gli effetti avversi e dose-dipendenti correlati alla terapia con statine, parzialmente ascrivibili al lieve aumento di peso, in alcuni casi sono stati riscontrati elevati livelli di glicemia e di emoglobina glicata (con un aumento del rischio di DM di tipo 2), ma nella stragrande maggioranza dei pazienti i benefici derivanti da tale terapia sono di gran lunga superiori ai potenziali rischi[377-382]. Ai pazienti a cui viene prescritta la terapia con statine è necessario rammentare che l'aderenza alle modifiche dello stile di vita contribuisce a ridurre anche il minimo rischio di DM[379-382].

In alternativa alle statine, gli inibitori selettivi dell'assorbimento del colesterolo (es. ezetimibe) non sono generalmente usati come monoterapia per ridurre il C-LDL, fatta eccezione per i pazienti intolleranti alle statine, ma sono raccomandati come terapia d'associazione in pazienti selezionati quando non sia possibile conseguire l'obiettivo terapeutico con le statine alle dosi massime tollerate.

I sequestranti degli acidi biliari riducono il colesterolo totale ed LDL, ma sono poco tollerati e tendono ad aumentare i trigliceridi; pertanto, il loro impiego routinario non è raccomandato ai fini della prevenzione delle MCV.

I fibrati e la niacina sono prevalentemente usati per diminuire i trigliceridi e aumentare il C-HDL, mentre l'olio di pesce (acidi grassi omega-3) alla dose di 2-4 g/die viene utilizzato per ridurre i trigliceridi[360]. Esistono solamente pochi dati a supporto dell'utilizzo di questi farmaci per ridurre l'incidenza di eventi CV e, tenuto conto delle comprovate evidenze a favore dell'efficacia della terapia statinica, il loro impiego routinario non è raccomandato ai fini della prevenzione delle MCV. Qualora si riscontrino livelli di trigliceridi >10 mmol/l (>900 mg/dl), al fine di prevenire lo sviluppo di pancreatite, il controllo della trigliceridemia richiede necessariamente non solo un'adeguata terapia farmacologica ma anche la restrizione del consumo di alcool, la terapia insulinica nei pazienti diabetici, la sospensione della terapia estrogenica, ecc. Nei rari casi di grave ipertrigliceridemia primaria deve essere preso in considerazione l'invio allo specialista.

Per quanto riguarda le nuove terapie, recenti studi di fase I-III hanno dimostrato che gli inibitori di PCSK9 sono efficaci nel ridurre drasticamente i livelli di C-LDL fino al 60%, sia in monoterapia sia in associazione alle statine alle dosi massime tollerate. Se tale terapia si traduca nella riduzione attesa degli eventi CV è oggetto di valutazione in ampi studi di outcome attualmente in corso, anche se le evidenze preliminari sembrano confermarlo[383-385].

3a.7.13 Terapia d'associazione

In alcuni pazienti dislipidemici, in particolare quelli con MCV accertata, affetti da diabete o asintomatici ad alto rischio, non è possibile raggiungere gli obiettivi terapeutici, neppure con la terapia statinica alle dosi massime tollerate, e si rende pertanto necessaria una terapia d'associazione. Occorre tuttavia sottolineare che la sola terapia di combinazione per la quale è stato documentato un beneficio clinico in un RCT di ampie dimensioni è quella che prevede la somministrazione di statine in associazione ad ezetimibe[353]. Tenuto conto, quindi, delle limitate evidenze disponibili, il medico può ritenere opportuno limitare la prescrizione di tale combinazione ai pazienti ad alto o altissimo rischio di MCV.

La combinazione di statine con la niacina aumenta il C-HDL e diminuisce i trigliceridi in misura maggiore di quanto ottenibile singolarmente con ciascuno dei due farmaci, ma di contro la possibile comparsa di vampate di calore, l'effetto collaterale più comune della niacina, può ripercuotersi negativamente sulla compliance del paziente alla terapia. A questo va aggiunto che non esistono evidenze a supporto di un beneficio clinico di tale combinazione[386].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

I fibrati, in particolar modo il fenofibrato, possono essere utili per ridurre i trigliceridi ed aumentare il C-HDL, ma quando somministrati in associazione alle statine possono contribuire a determinare una maggiore riduzione dei livelli di C-LDL. Pur essendo disponibili solamente pochi dati che documentino una riduzione degli eventi CV con l'utilizzo di tale combinazione, questo approccio può essere preso in considerazione in casi selezionati, quando ad esempio i valori di trigliceridemia persistono elevati malgrado trattamento con statine o in presenza di livelli molto ridotti di C-HDL. Quando viene prescritta tale terapia d'associazione deve essere evitata la somministrazione di altri farmaci metabolizzati dal citocromo P450. I fibrati devono essere assunti preferenzialmente al mattino e le statine alla sera al fine di evitare picchi di concentrazione plasmatica e di ridurre il rischio di miopatia. I pazienti devono essere informati sui sintomi d'allarme (mialgia), anche se si verificano molto raramente. È consigliabile evitare l'uso concomitante di gemfibrozil per il suo elevato potenziale di interazione.

Qualora non sia possibile conseguire gli obiettivi del trattamento neppure con la terapia ipolipemizzante a dosi massimali o con la terapia di combinazione, i pazienti possono comunque trarne beneficio nella misura in cui si otterrà un miglioramento della dislipidemia. In questi casi, un'attenzione maggiore agli altri fattori di rischio può contribuire a ridurre il rischio globale.

Le lacune nelle evidenze

- Restano da definire gli obiettivi terapeutici per i trigliceridi e il C-HDL.
- Non è noto se una diminuzione delle concentrazioni di Lp(a) possa determinare una riduzione del rischio CV nei pazienti trattati con statine.
- Non è chiaro in quali termini possa essere incoraggiata l'adozione del colesterolo non-HDL e del campionamento non a digiuno nella pratica clinica.
- Resta da definire se alcuni alimenti funzionali e alcune supplementazioni con effetti ipolipemizzanti siano in grado di ridurre in sicurezza il rischio di MCV.

3a.8 Diabete mellito (di tipo 2 e di tipo 1)

Messaggi chiave

- Nei pazienti con DM di tipo 2, l'approccio multidisciplinare riveste un ruolo estremamente importante.
- Nei pazienti con DM di tipo 2, è fondamentale l'adozione di uno stile di vita sano per facilitare il controllo del peso corporeo mediante modifiche sostenibili dell'alimentazione ed un aumento dei livelli di attività fisica.
- Il trattamento intensivo dell'iperglicemia riduce il rischio di complicanze microvascolari e, in misura minore, il rischio di MCV. Tuttavia, nei soggetti anziani, fragili, con DM di lunga durata o preesistente MCV, gli obiettivi terapeutici devono essere meno stringenti.
- Nei pazienti con DM, il trattamento antipertensivo intensivo, con un target di PAS di 140 mmHg nella maggior parte dei casi, riduce il rischio di eventi macro- e microvascolari. Un obiettivo di PAS più basso pari a 130 mmHg, da applicare in pazienti selezionati, determina un'ulteriore riduzione del rischio di ictus, retinopatia e albuminuria.
- La riduzione dei livelli lipidici costituisce il meccanismo principale per ridurre il rischio di MCV sia nel DM di tipo 1 che nel DM di tipo 2. Nei pazienti di età >40 anni, così come in pazienti selezionati più giovani ad alto rischio, è raccomandata la terapia con statine.
- Nei pazienti diabetici con preesistente MCV, l'uso di inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2) si è dimostrato efficace nel ridurre in maniera considerevole sia la mortalità totale e CV sia le ospedalizzazioni per SC, senza effetti avversi maggiori. Gli inibitori di SGLT2 devono essere presi in considerazione in questi pazienti nelle fasi precoci della malattia.
- Recenti evidenze indicano una sensibile riduzione della mortalità CV nei pazienti diabetici grazie ad un miglior controllo dei fattori di rischio, ma la crescente prevalenza di DM nel mondo determinerà sfide sempre maggiori ed occorre rafforzare l'impegno nella prevenzione del DM.

Il rischio di MCV è mediamente il doppio nei pazienti diabetici[399]. Un semplice questionario per la valutazione del rischio di DM può essere utile per definire quali soggetti senza MCV debbano essere sottoposti alle opportune indagini diagnostiche[400].

Ai fini della prevenzione delle MCV, è importante che i valori pressori, i livelli lipidici e glicemici e l'HbA1c non si discostino dagli obiettivi terapeutici raccomandati. Per effetto di un miglior controllo dei fattori di rischio si è assistito ad una netta riduzione dei tassi di mortalità CV nei pazienti diabetici, ma la crescente prevalenza di DM impatta fortemente ancora oggi tutti i sistemi sanitari.

Per i soggetti diabetici di età avanzata o fragili, così come per i pazienti con DM di lunga durata o con MCV accertata, devono essere previsti degli obiettivi terapeutici meno stringenti, in particolar modo quelli glicemici ma in alcuni casi anche quelli lipidici[401].

Sono sempre più numerose le evidenze che documentano un rischio relativo molto alto nei soggetti giovani (<40 anni) affetti da DM di tipo 2[402], per i quali pertanto si rende necessario intensificare gli interventi per un appropriato orientamento delle cure.

Ad eccezione di quanto attiene al trattamento delle alterazioni glicemiche, per la prevenzione delle MCV si applicano gli stessi principi generali previsti per i soggetti non affetti da diabete. In particolare, è di estrema importanza conseguire una riduzione dei valori pressori e delle concentrazioni di colesterolo totale ed LDL, i cui obiettivi terapeutici sono spesso più stringenti in presenza di DM. Il tipico paziente con DM di tipo 2 presenta multipli fattori di rischio CV, ciascuno dei quali deve essere trattato secondo quanto indicato nelle linee guida.

3a.8.1 Interventi sullo stile di vita

Nei documenti ufficiali dell'ESC e dell'Associazione Europea per lo Studio del Diabete, gli interventi sullo stile di vita sono ritenuti una misura primaria da intraprendere per la prevenzione e il trattamento del DM[387]. La maggior parte dei pazienti diabetici sono obesi e ciò rende il controllo del peso corporeo una componente fondamentale di tali interventi, che può essere conseguito adottando diversi modelli alimentari basati in particolar modo su frutta, verdura, cereali integrali e prodotti a basso contenuto di grassi piuttosto che sul calcolo preciso delle calorie totali fornite dai principali macronutrienti. Altrettanto importante è ridurre il consumo di sale. Specifiche

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

Raccomandazioni per il trattamento del diabete

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
Si raccomanda di adottare le modifiche dello stile di vita, comprensive di cessazione del fumo, dieta a basso contenuto di grassi e ad alto contenuto di fibre, attività fisica aerobica e allenamento di forza.	I	A	387
Si raccomanda di ridurre l'apporto calorico per facilitare la perdita di peso o prevenire l'aumento di peso.	I	B	387
Nella maggior parte delle donne adulte con DM di tipo 1 o 2 non in stato di gravidanza, si raccomandano valori target di HbA1c <7.0% (<53 mmol/mol) ai fini della riduzione del rischio di MCV e di complicanze microvascolari.	I	A	388,389
Nei pazienti con DM di lunga durata, nei soggetti anziani o fragili o in quelli con preesistente MCV devono essere presi in considerazione valori target di HbA1c meno stringenti.	IIa	B	389
Nei pazienti con DM di tipo 2, in assenza di condizioni di fragilità e di MCV, devono essere presi in considerazione valori target di HbA1c ≤6.5% (≤48 mmol/mol) al momento della diagnosi o nelle fasi precoci della malattia.	IIa	B	389
Nell'eseguire lo screening per DM nei soggetti con o senza MCV, deve essere presa in considerazione la determinazione di HbA1c (la cui misurazione non richiede il digiuno) o della glicemia a digiuno. In caso di risultati dubbi, può essere proposto di eseguire il test da carico orale di glucosio.	IIa	A	390
La metformina è raccomandata quale terapia di prima scelta, a meno che non sussistano fattori di intolleranza o controindicazioni, previa valutazione della funzionalità renale.	I	B	391
Devono essere evitate condizioni di ipoglicemia e sovrappeso e nei pazienti con malattia coronarica avanzata deve essere preso in considerazione un approccio individualizzato (in termini sia di obiettivi terapeutici che di trattamento farmacologico).	IIa	B	389,392, 393
Nei pazienti con DM di tipo 2 e MCV, l'impiego degli inibitori di SGLT2 deve essere preso in considerazione nelle fasi precoci della malattia allo scopo di ridurre la mortalità totale e CV.	IIa	B	394
La terapia ipolipemizzante (soprattutto con statine) è raccomandata per ridurre il rischio CV nei pazienti di età >40 anni affetti da DM sia di tipo 1 che di tipo 2.	I	A	371,372
La terapia ipolipemizzante (soprattutto con statine) può essere presa in considerazione anche nei soggetti con meno di 40 anni che presentano un rischio significativamente elevato per la presenza di complicanze microvascolari o di multipli fattori di rischio CV.	IIb	A	371,372
Nei pazienti diabetici a rischio molto elevato (v. Tabella 5) sono raccomandati valori target di C-LDL <1.8 mmol/l (<70 mg/dl) o una riduzione ≥50% se i livelli basali sono compresi tra 1.8 e 3.5 mmol/l (70-135 mg/dl)[d]. Nei pazienti diabetici a rischio elevato (v. Tabella 5) sono raccomandati valori target di C-LDL <2.6 mmol/l (<100 mg/dl) o una riduzione ≥50% se i livelli basali sono compresi tra 2.6 e 5.1 mmol/l (100-200 mg/dl)[d].	I	B	395
In linea generale, nei pazienti con DM di tipo 2 sono raccomandati valori pressori target <140/85 mmHg ma in pazienti selezionati (es. di giovane età ad alto rischio di determinate complicanze) sono raccomandati obiettivi pressori <130/80 mmHg allo scopo di ridurre ulteriormente il rischio di ictus, retinopatia e albuminuria. Nei pazienti ipertesi affetti da DM sono raccomandati gli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone, specie in presenza di proteinuria o microalbuminuria. Nei pazienti con DM di tipo 1 sono raccomandati valori pressori target <130/80 mmHg.	I	B	396,397
Nei pazienti con DM di tipo 2 non è raccomandato l'uso di farmaci che aumentano il C-HDL ai fini della prevenzione di eventi CV.	III	A	386
La terapia antiaggregante piastrinica (es. con aspirina) non è raccomandata nei pazienti diabetici non affetti da MCV.	III	A	398

C-HDL, colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità; C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; CV, cardiovascolare; DM, diabete mellito; HbA1c, emoglobina glicata; MCV, malattia cardiovascolare; SGLT2, co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2.
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenze bibliografiche a supporto delle raccomandazioni.
[d]il colesterolo non-HDL costituisce un target alternativo ragionevole e pratico in quanto la sua determinazione non richiede il digiuno. Nei soggetti a rischio molto elevato o elevato sono raccomandati target secondari di colesterolo non-HDL rispettivamente di <2.6 e <3.4 mmol/l (<100 e <130 mg/dl). Per maggiori dettagli si rimanda alla sezione 3a.7.10.

raccomandazioni dietetiche comprendono limitare l'assunzione di grassi saturi e trans e di alcool, monitorare l'introito di carboidrati e aumentare il consumo di fibre. La dieta mediterranea è accettabile purché preveda un apporto di grassi prevalentemente monoinsaturi.

Una combinazione di esercizio fisico aerobico e di resistenza è efficace nel prevenire la progressione del DM e nel tenere sotto controllo i valori glicemici. Anche se resta in gran parte da definire le modalità mediante le quali promuovere e mantenere la pratica dell'attività fisica, è fondamentale che gli operatori sanitari incoraggino ripetutamente i loro pazienti affinché identifichino una modalità sostenibile per aumentare i livelli di attività fisica. L'abitudine al fumo deve essere fortemente osteggiata in quanto aumenta il rischio di DM, MCV e morte precoce (v. sezione 3a.4.5)[387,403]. Gli interventi sullo stile di vita possono inoltre contribuire a prevenire l'insorgenza di DM nei soggetti ad alto rischio, oltre a ridurre il rischio di sviluppare complicanze micro- e macrovascolari[404].

3a.8.2 Rischio cardiovascolare

Il DM di nuova diagnosi o di breve durata non costituisce una condizione equivalente di rischio coronarico[405,406] ma, in linea generale, i livelli di rischio si avvicinano a quelli dei pazienti affetti da CAD dopo circa 10 anni o nel caso siano presenti proteinuria o ridotti valori di eGFR[406-408]. Alcuni dati indicano che i pazienti che sviluppano DM in età precoce sono gravati da un maggior rischio di complicanze future[402] e quelli con concomitante CAD, oltre ad un'aspettativa di vita più breve, hanno un rischio vascolare di gran lunga superiore rispetto ai pazienti con CAD ma non diabetici[409].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

Il trattamento con statine è raccomandato nei pazienti con DM di tipo 2 di nuova diagnosi oltre un certo limite di età (attualmente >40 anni), in quanto questa categoria di soggetti presenta un rischio vascolare *lifetime* più elevato se proiettato nel tempo. Tuttavia, ciò non esclude che una percentuale di pazienti diabetici di età compresa tra 40 e 50 anni possa avere un basso rischio CV a 10 anni se mostra normali valori pressori e lipidici e non sia fumatore, nel qual caso la decisione se istituire o meno il trattamento è lasciata al giudizio del medico. Di contro, il trattamento con statine può trovare indicazione in alcuni pazienti con DM di tipo 2 di età <40 anni nei quali vi sia evidenza di danno d'organo o siano stati identificati fattori di rischio significativi.

3a.8.3 Controllo glicemico

Lo studio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) ha sancito l'importanza del trattamento ipoglicemico intensivo ai fini di una riduzione del rischio di MCV nei pazienti con DM di nuova diagnosi non trattati con le moderne terapie antipertensive o ipolipemizzanti, evidenziando il massimo beneficio con l'uso della metformina, tanto da venire considerata il trattamento di prima scelta. Tre studi si sono proposti di valutare se un controllo glicemico più stringente e un obiettivo di HbA1c più basso potessero determinare una maggiore riduzione degli eventi CV[389,393,410]. I risultati si sono rivelati tuttavia imprevedibili, con un aumento inatteso della mortalità totale e CV nello studio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) e una tendenza verso un incremento della mortalità CV nello studio VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial), sollevando preoccupazioni sulla sicurezza del trattamento ipoglicemizzante intensivo e sull'appropriatezza di perseguire un controllo glicemico stringente, in particolare nei pazienti diabetici di età avanzata e in quelli con MCV nota. Alcune metanalisi successive basate sui dati derivati dagli studi UKPDS, PROactive (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events), ACCORD, ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation) e VADT[411] hanno evidenziato che un controllo intensivo della glicemia si associava ad una riduzione significativa del rischio di IM non fatale e di eventi coronarici, ma di contro non aveva alcun impatto sull'incidenza di ictus e sulla mortalità totale[412,413]. Ulteriori analisi di questi studi hanno indicato che gli effetti favorevoli sugli esiti CV derivanti da una riduzione dell'HbA1c in media dello 0.9% nell'arco di 5 anni erano di gran lunga inferiori a quelli osservati con una riduzione standard della colesterolemia o dei valori pressori nei pazienti trattati con statine o farmaci antipertensivi. Quattro recenti studi, condotti in pazienti con DM e coesistente MCV o ad alto rischio, hanno valutato le nuove classi di agenti anti-diabetici (inibitori della dipeptidil peptidasi-4 [DPP-4] e agonisti recettoriali del *glucagon-like peptide-1* [GLP-1])[414-417], dimostrandone la non-inferiorità in termini di sicurezza CV ma non la superiorità in termini di riduzione del rischio di eventi CV, con un incremento dei tassi di ospedalizzazione per SC associato all'uso di saxagliptin nello studio SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus – Thrombolysis in Myocardial Infarction 36)[416].

Evidenze molto recenti hanno documentato l'efficacia di empagliflozin, un inibitore di SGLT2, nel ridurre considerevolmente la mortalità CV (-38%) e per tutte le cause (-32%), nonché le ospedalizzazioni per SC (-35%), rispetto al trattamento convenzionale, lasciando intendere che il trattamento con inibitori di SGLT2 sia da intraprendere già nelle prime fasi gestionali nei pazienti diabetici con concomitante MCV[394]. I risultati emersi da questo studio, dove il trattamento attivo non ha determinato alcuna riduzione dell'incidenza di ictus ed IM non fatale e dove è stata osservata una rapida divergenza delle curve di sopravvivenza, lasciano supporre che i benefici osservati fossero verosimilmente ascrivibili agli effetti emodinamici cardiorenali piuttosto che ad un'azione anti-aterotrombotica o agli effetti ipoglicemizzanti di per sé, anche se sono necessarie ulteriori analisi volte a chiarire i meccanismi alla base di tali osservazioni.

3a.8.4 Pressione arteriosa

Nei pazienti con DM di tipo 2, aldilà degli interventi sullo stile di vita, gli obiettivi pressori (unitamente a quelli della colesterolemia) devono essere altrettanto stringenti di quelli previsti per i livelli glicemici o di HbA1c, indipendentemente dal punteggio di rischio CV globale.

L'ipertensione arteriosa è di più frequente riscontro nei pazienti affetti da DM di tipo 2 rispetto alla popolazione generale. Una recente revisione sistematica e una metanalisi di studi randomizzati condotti con farmaci antipertensivi in oltre 100 000 pazienti con DM di tipo 2 hanno confermato che una riduzione della PA si associa ad una mortalità inferiore e ad un minor rischio di eventi CV e coronarici, ictus, SC, retinopatia, insorgenza o peggioramento di albuminuria e insufficienza renale[418]. Analoghi risultati sono stati riportati anche dopo aver selezionato gli studi con una bassa probabilità di essere gravati da *bias*. Inoltre, un obiettivo di PAS <140 mmHg è risultato associato ad una riduzione della mortalità totale ed un miglioramento dell'outcome. Ulteriori riduzioni del rischio di albuminuria, retinopatia ed ictus, ma non della mortalità totale o di endpoint clinici combinati, sono stati documentati con un obiettivo di PAS <130 mmHg. Nei soggetti di età >80 anni devono essere previsti obiettivi pressori meno rigorosi (<150/90 mmHg), a meno che non sia presente disfunzione renale.

Nella maggior parte dei pazienti diabetici per conseguire un efficace controllo pressorio è necessaria una terapia d'associazione, che in prima istanza deve sempre includere, laddove tollerati, un ACE-inibitore o un antagonista recettoriale dell'angiotensina II (ARB) per la loro provata efficacia nel prevenire lo sviluppo e la progressione di nefropatia.

3a.8.5 Terapia ipolipemizzante

Nello studio HPS (Heart Protection Study) il trattamento con simvastatina alla dose di 40 mg è risultato associato ad una riduzione del rischio di CAD nei pazienti diabetici e nei soggetti non diabetici senza pregresso IM o angina[372]. Ulteriori solide evidenze a sostegno dei benefici derivanti dal trattamento con statine sono state riportate dallo studio CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), che ha confrontato l'atorvastatina alla dose di 10 mg vs placebo[371], e da una metanalisi della CTT condotta in pazienti diabetici[419]. I risultati di un altro trial hanno anche documentato una maggiore riduzione del rischio di MCV in pazienti diabetici trattati con statine ad alte dosi[395] e, più recentemente, è stato riportato un netto beneficio in termini di riduzione degli eventi CV nei pazienti affetti da DM di tipo 2 che ricevevano terapia ipolipemizzante con ezetimibe in aggiunta alla statina[353]. Nuovi dati stanno inoltre emergendo che dimostrano come gli inibitori di PCSK9 siano altrettanto efficaci nel ridurre i livelli di C-LDL nei pazienti con

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

DM di tipo 2, ma non sono ancora disponibili i risultati degli studi di outcome CV. Nei pazienti affetti da DM di tipo 2 che presentano MCV conclamata o IRC devono essere perseguiti obiettivi terapeutici più stringenti.

Nei pazienti con DM di tipo 2 la forma di dislipidemia più comune è rappresentata da un'elevazione dei trigliceridi e da ridotti livelli di C-HDL; ciononostante gli studi che hanno valutato i potenziali benefici del trattamento con fibrati (principalmente in termini di riduzione della trigliceridemia) non hanno riportato risultati positivi e, sulla base delle attuali evidenze, la Food and Drug Administration americana ha dichiarato che, fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati, non esistono al momento i presupposti per l'utilizzo dei fibrati ai fini della prevenzione delle MCV[420].

Nei pazienti diabetici di età avanzata (>85 anni) la prescrizione della terapia ipolipemizzante deve essere ponderata accuratamente, in quanto l'esposizione a statine ad alte dosi (o ad alta potenza) può condizionare l'aspettativa di vita ed aumentare il rischio di effetti avversi.

3a.8.6 Terapia antitrombotica

La presenza di diabete di tipo 1 o tipo 2 può favorire l'insorgenza di fenomeni trombotici. Una metanalisi dell'Antiplatelet Trialists' Collaboration ha dimostrato i benefici della terapia antitrombotica (in particolare con aspirina) nei pazienti diabetici con CAD clinicamente nota, malattia cerebrovascolare o altre forme di aterotrombosi, evidenziando una riduzione del rischio di eventi CV pari al 25%[421].

Il ruolo dell'aspirina nei pazienti che non presentano MCV resta tuttora da chiarire. In una metanalisi di sei RCT condotti in pazienti diabetici senza preesistente MCV, non è stata riscontrata alcuna riduzione significativa del rischio di eventi CV maggiori o della mortalità per tutte le cause sia quando l'aspirina è stata confrontata col placebo sia quando non è stata somministrata aspirina[398]. Sono attualmente in corso ulteriori studi.

3a.8.7 Microalbuminuria

La microalbuminuria (definita da un'escrezione urinaria di albumina pari a 30-300 mg/24h) si è dimostrata in grado di predire lo sviluppo di nefropatia conclamata sia nei diabetici di tipo 1 che di tipo 2, mentre la presenza di proteinuria franca (>300 mg/24h) indica generalmente la presenza di danno renale parenchimale conclamato. Nei pazienti diabetici ipertesi il riscontro di microalbuminuria – anche quando inferiore agli attuali valori soglia di riferimento – costituisce fattore predittivo di eventi CV e in diversi studi è stata descritta una relazione continua tra rapporto proteine/creatinina nelle urine e mortalità CV e non CV. La microalbuminuria può essere determinata su un campione estemporaneo di urine (la raccolta delle urine nelle 24h o solo nel periodo notturno è sconsigliata perché spesso non accurata) mediante il calcolo della concentrazione urinaria di albumina e di creatinina (2.5/3.5-25/35 mg/mmol). I pazienti diabetici con microalbuminuria o proteinuria devono essere trattati con ACE-inibitori o ARB, indipendentemente dai valori pressori basali.

Le lacune nelle evidenze

- Occorre valutare se uno score di rischio CV a 10 anni o *lifetime* per il DM di tipo 2 possa contribuire a definire più accuratamente gli obiettivi terapeutici degli interventi preventivi, con conseguente riduzione del rischio CV ed aumento degli anni di vita guadagnati liberi da malattia.
- Sono necessarie ulteriori evidenze per stabilire se i dati di outcome relativi all'empagliflozin siano estrapolabili alle altre classi di inibitori di SGLT2 e per chiarire meglio i meccanismi alla base dei benefici osservati. Sarebbe anche utile sapere se gli inibitori di SGLT2 siano in grado di determinare una riduzione della mortalità CV e del rischio di SC nei pazienti diabetici senza MCV.
- Sono necessari ulteriori studi sulla capacità degli agonisti recettoriali del GLP-1 nel ridurre il rischio di eventi CV e sono attesi i risultati di nuovi studi nei prossimi anni. Da una disamina delle evidenze preliminari, l'utilizzo a breve termine degli inibitori della DPP-4 non si accompagna ad una riduzione degli eventi CV nei soggetti ad alto rischio[422].

3a.8.8 Diabete di tipo 1

Messaggi chiave

- Nei pazienti con DM di tipo 1 si è registrata una diminuzione della mortalità e del rischio di eventi CV, che tuttavia restano ancora inaccettabilmente elevati nei soggetti con scarso controllo glicemico o affetti da patologia renale.
- Nei pazienti diabetici, il trattamento intensivo dell'iperglicemia riduce il rischio di complicanze macrovascolari e di morte prematura; sono raccomandati valori target di HbA1c 6.5-7.5% (48-58 mmol/mol).
- Nella maggior parte dei pazienti con DM di tipo 1 è raccomandato un obiettivo pressorio di 130/80 mmHg.
- La terapia ipolipemizzante volta a ridurre il C-LDL deve essere raccomandata nella maggior parte dei pazienti di età >40 anni e in quelli più giovani affetti da nefropatia o che presentano fattori di rischio multipli.

Il DM di tipo 1 è causato dalla produzione deficitaria di insulina da parte del pancreas, accertata sulla base del riscontro di concentrazioni di peptide C estremamente basse o praticamente assenti. L'età media di insorgenza è intorno ai 14 anni, anche se può svilupparsi a qualsiasi età, e deve essere sospettato in quei pazienti per i quali si rende necessaria la terapia insulinica entro 1 anno dalla diagnosi. Uno studio contemporaneo di ampie dimensioni condotto in Scozia ha riportato un rischio relativo per eventi CV pari a 2.3 negli uomini e pari a 3 nelle donne con DM di tipo 1 rispetto alla popolazione generale[423], evidenziando una diminuzione del rischio CV nel tempo proporzionale all'incremento dell'aspettativa di vita[424]. In un registro svedese, la mortalità CV nei pazienti diabetici di tipo 1 con valori di HbA1c <6.9% (52 mmol/mol) è risultata doppia rispetto a quella della popolazione generale, raggiungendo tassi estremamente elevati (~10 volte superiori) in quelli con scarso controllo glicemico (HbA1c ≥9.7% [≥83 mmol/mol])[425]. Nella maggior parte degli studi, la presenza di nefropatia diabetica, microalbuminuria o IRC comportava il massimo rischio di eventi CV o di morte, così come la presenza di retinopatia diabetica proliferante e di neuropatia autonomica conferiva un elevato rischio CV.

Lo studio DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) ha confermato l'importanza di conseguire uno stretto controllo della glicemia al fine di ridurre il rischio di complicanze micro- e macrovascolari, dimostrando ad un follow-up di 27 anni una mortalità per tutte le cause sensibilmente inferiore nei soggetti con DM di tipo 1 sottoposti a terapia anti-diabetica intensiva nei primi 6.5 anni rispetto a quelli trattati con terapia convenzionale[427]. Un obiettivo di HbA1c 6.5-7.5%

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

(48-58 mmol/mol) sembra essere un buon compromesso per la cura a lungo termine dei pazienti affetti da DM di tipo 1. Allo scopo di migliorare il controllo glicemico scongiurando al contempo l'insorgenza di condizioni di ipoglicemia, la ricerca è attualmente indirizzata a valutare l'impiego degli analoghi dell'insulina, dei microinfusori per l'insulina e dei dispositivi per il monitoraggio continuo della glicemia, nonché alcuni agenti comunemente utilizzati per il trattamento del DM di tipo 2 (es. metformina, agonisti del GLP-1).

Secondo quanto riportato dalla CTT, la terapia ipolipemizzante con statine è efficace tanto nel DM di tipo 1 quanto nel DM di tipo 2[427] ed è pertanto raccomandata in tutti i pazienti diabetici di tipo 1 di età >40 anni, a meno che non presentino DM di breve durata o altri fattori di rischio, così come può essere presa in considerazione in tutti i pazienti di età <40 anni con fattori di rischio multipli o evidenza di danno d'organo (albuminuria, bassi valori di eGFR, retinopatia diabetica proliferante o neuropatia).

Un obiettivo pressorio di 130/80 mmHg costituisce la prassi comunemente accettata nel DM di tipo 1 e la somministrazione di ACE-inibitori o ARB nei pazienti di giovane età si è dimostrata particolarmente efficace nella fase iniziale della malattia o in seguito all'insorgenza di complicanze microvascolari. Obiettivi pressori più rigorosi (120/75-80 mmHg) possono essere utili nei pazienti diabetici di tipo 1 di età <40 anni che presentano microalbuminuria persistente. Ad oggi non vi sono dati che abbiano documentato un miglioramento degli esiti CV per effetto della sola riduzione dei valori pressori nei pazienti con DM di tipo 1 e, tenuto conto che un numero sempre maggiore di questi pazienti raggiunge l'età avanzata, in alcuni casi è opportuno adottare obiettivi di PAS meno rigorosi (140 mmHg) per evitare la comparsa di effetti collaterali.

Le evidenze disponibili dimostrano che molti pazienti con DM di tipo 1 di età >40 anni sono fumatori e non sono trattati con statine ma soprattutto hanno uno scarso controllo glicemico[423], il che denota la necessità di un maggiore impegno volto alla correzione di questi fattori di rischio noti.

Le lacune nelle evidenze

- Sono necessari ulteriori studi indirizzati a valutare se il trattamento con metformina e agonisti recettoriali del GLP-1 in (sottogruppi di) pazienti con DM di tipo 1 contribuisca ad ottimizzare controllo glicemico, a facilitare il calo ponderale e a migliorare l'outcome clinico.
- C'è la necessità di uno score di rischio CV per il DM di tipo 1 per orientare adeguatamente l'inizio della terapia preventiva nei soggetti di giovane età.

3a.9 Ipertensione arteriosa

Messaggi chiave

- Elevati valori pressori rappresentano uno dei maggiori fattori di rischio per CAD, SC, malattia cerebrovascolare, arteriopatia periferica, IRC e FA.
- La decisione di iniziare un trattamento antipertensivo dipende non solo dai valori pressori ma anche dal rischio CV globale.
- I benefici del trattamento derivano principalmente da una riduzione dei valori di PA e non dal tipo di farmaco utilizzato.
- Nella maggior parte dei pazienti è necessaria una terapia d'associazione per conseguire il controllo pressorio.

3a.9.1 Introduzione

Elevati valori pressori rappresentano uno dei maggiori fattori di rischio che contribuiscono al carico globale di malattia nel mondo e, nel 2010, sono risultati responsabili di 9.4 milioni di decessi e del 7.0% di anni di vita aggiustati per disabilità (DALY)[439]. Rispetto al 1990, l'impatto di elevati valori di PA si è tradotto in un aumento della mortalità, con circa 2.1 milioni di decessi in più[439]. Complessivamente, la prevalenza di ipertensione arteriosa è ~30-45% nei soggetti di età ≥18 anni e si assiste ad un netto aumento con l'avanzare dell'età.

Elevati valori pressori costituiscono un fattore di rischio per CAD, SC, malattia cerebrovascolare, arteriopatia periferica, IRC e FA. La mortalità per CAD o ictus aumenta in modo progressivo e lineare a partire da livelli di PAS 115 mmHg e di PAD 75 mmHg[440], anche se in termini di rischio assoluto la relazione tende ad appiattirsi nel range dei valori pressori più bassi.

3a.9.2 Definizione e classificazione dell'ipertensione arteriosa

La definizione e la classificazione dell'ipertensione arteriosa sono riportate nella Tabella 14[11].

3a.9.3 Misurazione della pressione arteriosa

Per lo screening e la diagnosi di ipertensione arteriosa è raccomandata la misurazione sfigmomanometrica della PA, da eseguirsi almeno due volte in occasione di due visite separate. Se i valori pressori risultano solo lievemente al di sopra della norma, è opportuno ripetere una serie di misurazioni nell'arco di alcuni mesi per meglio definire i valori di PA "abituali" per quel paziente e stabilire se sia necessario instaurare una terapia farmacologica. Se, viceversa, i valori pressori sono più elevati o si accompagnano ad evidenza di danno d'organo o coesistenza di altri fattori di rischio CV o di malattia coronarica o renale clinicamente manifesta, la ripetizione delle misurazioni pressorie deve essere eseguita in un periodo di tempo più breve al fine di pervenire alle relative decisioni terapeutiche.

3a.9.4 Misurazione sfigmomanometrica o clinica della pressione arteriosa

Gli sfigmomanometri semi-automatici per la misurazione della PA con metodo auscultatorio od oscillometrico devono es-

Tabella 14. Definizione e classificazione dei valori di pressione arteriosa (PA)[a].

Categoria	PA sistolica (mmHg)		PA diastolica (mmHg)
Ottimale	<120	e	<80
Normale	120-129	e/o	80-84
Normale-alta	130-139	e/o	85-89
Ipertensione di grado 1	140-159	e/o	90-99
Ipertensione di grado 2	160-179	e/o	100-109
Ipertensione di grado 3	≥180	e/o	≥110
Ipertensione sistolica isolata	≥140	e	<90

[a]valori pressori nei soggetti non trattati.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

Raccomandazioni per il trattamento dell'ipertensione arteriosa

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
Gli interventi sullo stile di vita (controllo del peso, maggiore attività fisica, moderato consumo alcolico, restrizione sodica e un maggiore consumo di frutta, verdura e latticini magri) sono raccomandati in tutti i pazienti ipertesi o con PA normale-alta.	I	A	337, 428-430
Tutte le principali classi di farmaci antipertensivi (cioè diuretici, ACE-inibitori, calcioantagonisti, ARB e betabloccanti) non presentano differenze significative nella loro capacità di ridurre efficacemente la PA e sono quindi raccomandati.	I	A	431,432
Nei pazienti ipertesi asintomatici che non presentano MCV, IRC o DM, si raccomanda di eseguire la stratificazione del rischio CV globale mediante il sistema SCORE*.	I	B	30
Il trattamento farmacologico è raccomandato nei pazienti con ipertensione di grado 3 indipendentemente dal rischio CV, così come in quelli con ipertensione di grado 1 o 2 a rischio CV molto elevato.	I	B	433
Il trattamento farmacologico deve essere preso in considerazione nei pazienti con ipertensione di grado 1 o 2 a rischio CV elevato.	IIa	B	433
Nei pazienti con ipertensione di grado 1 o 2 che presentano un rischio CV globale moderato-basso sono raccomandati gli interventi sullo stile di vita.	I	B	433
Nei pazienti con ipertensione di grado 1 o 2 che presentano un rischio CV globale moderato-basso e nei quali gli interventi sullo stile di vita si sono dimostrati inefficaci nel ridurre la PA, può essere preso in considerazione il trattamento farmacologico.	IIb	B	433
In tutti i pazienti ipertesi in trattamento di età <60 anni sono raccomandati valori di PAS <140 mmHg e di PAD <90 mmHg.	I	B	433
Nei pazienti di età >60 anni con PAS ≥160 mmHg si raccomanda di ridurre la PAS a valori compresi tra 150 e 140 mmHg.	I	B	434
Nei pazienti di età <80 anni in buone condizioni fisiche può essere preso in considerazione un obiettivo di PAS <140 mmHg se il trattamento è ben tollerato. In alcuni di questi pazienti può essere preso in considerazione un obiettivo di PAS <120 mmHg qualora presentino un rischio (molto) elevato e siano in grado di tollerare più farmaci antipertensivi.	IIb	B	434,435
Nei pazienti di età >80 anni e con una PAS iniziale ≥160 mmHg si raccomanda di ridurre la PAS a valori compresi tra 150 e 140 mmHg, a fronte di buone condizioni fisiche e mentali.	I	B	434
Nei pazienti anziani e fragili devono essere valutati accuratamente l'intensità del trattamento (es. numero di farmaci antipertensivi) ed i valori pressori da conseguire, monitorando attentamente gli effetti clinici della terapia.	IIa	B	436
Nei pazienti con PA iniziale estremamente elevata o ad alto rischio CV può essere valutata l'opportunità di iniziare una terapia antipertensiva con l'associazione di due farmaci. Può essere presa in considerazione l'associazione a dosi fisse da assumere con una sola pillola, in quanto migliora l'aderenza alla terapia.	IIb	C	437
I betabloccanti ed i diuretici tiazidici non sono raccomandati nei pazienti ipertesi che presentano multipli fattori di rischio metabolici[d] a causa dell'aumentato rischio di DM.	III	B	438

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina II; CV, cardiovascolare; DM, diabete mellito; IRC, insufficienza renale cronica; MCV, malattia cardiovascolare; PA, pressione arteriosa; PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica; SCORE, Systematic Coronary Risk Estimation.
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenze bibliografiche a supporto delle raccomandazioni.
[d]sovrappeso, obesità, dislipidemia, alterata tolleranza al glucosio.
**ndr:* in Italia CUORE.

sere regolarmente validati e testati[441]. È preferibile misurare la PA sul braccio, alla cui circonferenza devono essere adattate le dimensioni del bracciale e della camera d'aria gonfiabile. Quando sia possibile, può essere presa in considerazione la registrazione automatica di ripetute misurazioni sfigmomanometriche, con il paziente seduto in una stanza tranquilla, allo scopo di migliorare la riproducibilità e la corrispondenza dei valori pressori con quelli diurni rilevati al monitoraggio ambulatorio (ABPM) o al monitoraggio domiciliare (HBPM)[42]. Da sottolineare che i dispositivi automatici non sono validati per la misurazione della PA nei pazienti con FA.

3a.9.5 Monitoraggio della pressione arteriosa al di fuori dell'ambiente clinico

La registrazione extra-clinica della PA viene solitamente effettuata mediante ABPM o automisurazione a domicilio, ed i valori pressori sono solitamente inferiori rispetto a quelli sfigmomanometrici, con una differenza che si accentua con l'aumentare della PA clinica (Tabella 15)[443].

Occorre tenere in considerazione i seguenti principi generali: a) la procedura deve essere adeguatamente spiegata al paziente, fornendo istruzioni sia verbali che scritte; b) l'interpretazione dei risultati deve tenere conto del fatto che la riproducibilità delle misurazioni effettuate al di fuori dell'ambiente medico è discreta per i valori di PA medi delle 24h, diurni e

Tabella 15. Valori soglia di pressione arteriosa (PA) per porre diagnosi di ipertensione in base alle diverse modalità di misurazione pressoria.

	PA sistolica (mmHg)	PA diastolica (mmHg)
Sfigmomanometrica o clinica	140	90
Monitoraggio delle 24h	125-130	80
Periodo diurno	130-135	85
Periodo notturno	120	70
Domiciliare	130-135	85

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

notturni, ma è scarsa per periodi di tempo più brevi; c) l'ABPM e l'HBPM forniscono informazioni leggermente diverse sul comportamento pressorio e sul rischio del paziente, pertanto i due metodi devono essere ritenuti complementari piuttosto che alternativi; d) gli strumenti devono essere validati e calibrati periodicamente, con una cadenza almeno semestrale.

I valori pressori rilevati mediante ABPM e HBPM sono entrambi strettamente correlati alla prognosi[444], ma la PA notturna sembra avere un potere predittivo maggiore rispetto alla PA diurna. La rilevazione pressoria extra-clinica può rivelarsi utile sia nei pazienti non trattati farmacologicamente sia in quelli in terapia antipertensiva al fine di monitorare gli effetti del trattamento e di ottimizzare l'aderenza alla terapia (Tabella 16).

3a.9.6 Valutazione diagnostica nel paziente iperteso

I test laboratoristici devono comprendere la determinazione dell'emoglobina e della glicemia a digiuno (o dell'HbA1c che non richiede il digiuno), nonché delle concentrazioni sieriche di colesterolemia totale e HDL, trigliceridemia, potassiemia, uricemia, creatininemia (con stima della funzionalità renale) e ormone tireotropo (nelle donne in post-menopausa). L'analisi delle urine deve includere: rapporto albumina/creatinina, test su striscia reattiva, analisi del sedimento urinario, determinazione quantitativa della proteinuria in caso di positività alla striscia. Possono essere presi in considerazione l'esame ecocardiografico e del fundus oculi, mentre non è raccomandata la misurazione routinaria di altri biomarcatori e/o l'uso di metodiche di imaging vascolare.

3a.9.7 Stratificazione del rischio nel paziente iperteso

La decisione di iniziare un trattamento farmacologico dipende non solo dai valori pressori, ma anche dal rischio CV globale, come indicato nella sezione 2. Tuttavia, persino il danno d'organo subclinico rappresenta un fattore predittivo indipendente di mortalità CV che, in associazione alle carte SCORE [*ndr:* o CUORE], può contribuire ad una più accurata predizione del rischio, specie nei soggetti a rischio moderato (SCORE 1-4%) [*ndr:* CUORE 5-19%][445,446]. La valutazione ecocardiografica è più sensibile rispetto all'ECG nell'identificare la presenza di IVS e nel predire il rischio CV e può essere utile per una più accurata stratificazione del rischio globale e nel guidare l'intervento terapeutico[447]. Nel paziente iperteso, anche un rapporto albumina/creatinina >30 mg/g all'analisi delle urine costituisce un marker di danno d'organo subclinico.

Tabella 16. Indicazioni cliniche per la rilevazione della pressione arteriosa al di fuori dall'ambiente clinico (domiciliare o ambulatoria).

Sospetto di ipertensione da camice bianco o mascherata
• Elevata PA sfigmomanometrica in soggetti senza danno d'organo e a basso rischio CV globale.
• Normale PA sfigmomanometrica in soggetti con danno d'organo o ad elevato rischio CV globale.
• Ampia variabilità della PA sfigmomanometrica in occasione della stessa visita o di visite diverse.
• Ipotensione autonomica, posturale, post-prandiale, dopo riposo pomeridiano o indotta da farmaci.
• Elevata PA sfigmomanometrica o sospetta preeclampsia in donne in gravidanza.
• Identificazione di ipertensione resistente vera o presunta.
Indicazioni specifiche per l'ABPM
• Marcata discordanza tra valori di PA sfigmomanometrica e domiciliare.
• Valutazione della caduta pressoria durante il sonno notturno (dipping).
• Sospetta ipertensione notturna o assenza di dipping notturno, come nel caso di pazienti con sindrome delle apnee del sonno, IRC o DM.
• Valutazione della variabilità pressoria.

ABPM, monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa; CV, cardiovascolare; DM diabete mellito; IRC, insufficienza renale cronica; PA, pressione arteriosa.

3a.9.8 Quali pazienti trattare e quando iniziare la terapia antipertensiva

La decisione di iniziare un trattamento farmacologico antipertensivo dipende dai valori pressori e dal rischio CV globale. Nei pazienti che presentano valori di PA subottimali, compresi quelli con ipertensione mascherata, sono raccomandati gli interventi sullo stile di vita. Il trattamento farmacologico deve essere istituito immediatamente nei soggetti con ipertensione di grado 3, a prescindere dal livello di rischio CV[431], ma più frequentemente si rende necessario quando l'ipertensione si associa ad altissimo, o in alcuni casi, ad alto rischio CV globale (sezione 2.3.5)[431]. La terapia antipertensiva può essere presa in considerazione anche negli ipertesi di grado 1 o 2 a rischio moderato-basso quando i valori pressori rientrano in questo range in occasione di ripetute visite o risultano elevati alla rilevazione ambulatoria e persistono tali nonostante sia trascorso un ragionevole periodo di tempo dall'attuazione delle modifiche dello stile di vita[447]. I pazienti devono comunque essere informati dell'NNT estremamente elevato che contraddistingue queste categorie di ipertensione ed occorre tenere in debito conto le loro preferenze.

Le modifiche dello stile di vita e un attento controllo pressorio rappresentano le sole raccomandazioni per i pazienti di giovane età con un aumento isolato di moderata entità della PAS brachiale[448] e per quelli con PA normale-alta che presentano un rischio moderato o basso[447]. Nei pazienti con ipertensione da camice bianco nei quali non si riscontrino fattori di rischio aggiuntivi, l'intervento terapeutico deve limitarsi alle modifiche dello stile di vita congiuntamente ad uno stretto follow-up. Il trattamento farmacologico può esser preso in considerazione anche nei pazienti con ipertensione clinica isolata quando ad alto rischio CV per la presenza di alterazioni metaboliche o di danno d'organo.

3a.9.9 Come trattare

3a.9.9.1 Modifiche dello stile di vita

Gli interventi sullo stile di vita, il controllo del peso corporeo e una regolare attività fisica potrebbero di per sé essere sufficienti nei pazienti con PA normale-alta o con ipertensione di grado 1, ma devono comunque essere consigliati a tutti i pazienti che sono in terapia farmacologica, in quanto possono contribuire a ridurre la posologia dei farmaci antipertensivi da utilizzare per conseguire il controllo pressorio. La modifica dello stile di vita che attiene specificamente ai pazienti ipertesi consiste nel limitare il consumo di sale, ma non essendo affatto facile a livello individuale, è opportuno consigliare di evitare il sale aggiunto ed i cibi salati. In ragione dell'efficacia del potassio nel ridurre la PA, ampiamente documentata nella dieta DASH (dieta ricca in frutta e verdura e alimenti a basso contenuto di grassi con un ridotto apporto di colesterolo così come di grassi saturi e totali), in generale è opportuno consigliare ai pazienti ipertesi di consumare maggiori quantità di frutta e verdura e di ridurre l'introito di grassi saturi e di colesterolo[447].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

3a.9.9.2 Farmaci antipertensivi

Il gran numero degli studi randomizzati sulla terapia antipertensiva, di confronto sia vs placebo che vs altri agenti farmacologici, confermano che a) i maggiori benefici del trattamento antipertensivo derivano dalla riduzione della PA di per sé, indipendentemente in larga misura dal farmaco impiegato; b) i diuretici tiazidici e simil-tiazidici (clortalidone e indapamide), i betabloccanti, i calcioantagonisti, gli ACE-inibitori e gli ARB sono efficaci nel ridurre la PA e diminuiscono la morbosità e mortalità CV. Pertanto, questi farmaci risultano tutti indicati per l'avvio e il mantenimento del controllo pressorio, sia in monoterapia che in associazione. Per ciascuna classe di farmaci antipertensivi devono essere tenuti presenti alcuni aspetti.

Negli ultimi anni è stata messa in discussione la posizione dei betabloccanti quali farmaci antipertensivi di prima scelta. In una metanalisi che ha analizzato i dati di 147 studi randomizzati[431], è stata evidenziata soltanto una leggera inferiorità dei betabloccanti nel prevenire l'ictus (riduzione del 17% contro il 29% ottenuta con altri farmaci attivi), nessuna differenza significativa rispetto agli altri agenti nel prevenire gli eventi coronarici e lo SC, e un'efficacia superiore agli altri farmaci nei pazienti con recenti eventi coronarici. Tuttavia, tenuto conto che i betabloccanti possono indurre un aumento di peso, esercitare effetti avversi sul metabolismo lipidico e determinare un incremento (rispetto ad altri agenti) dell'incidenza di DM, non possono essere considerati farmaci di prima scelta nei pazienti ipertesi con multipli fattori di rischio metabolici o condizioni che aumentano il rischio di DM di nuova insorgenza (come obesità ed alterata glicemia a digiuno). Tuttavia, questo può non applicarsi ai betabloccanti con proprietà vasodilatatrici, quali il carvedilolo e il nebivololo che, rispetto ai classici betabloccanti, dimostrano minori o assenti effetti dismetabolici e un minor effetto prodiabetogeno.

Anche i diuretici tiazidici presentano effetti dislipidemici e prodiabetogeni, soprattutto quando somministrati a dosaggio elevato. I tiazidici sono stati spesso somministrati in associazione ai betabloccanti in trial che hanno dimostrato un eccesso relativo di DM di nuova insorgenza.

Gli ACE-inibitori e gli ARB si sono dimostrati particolarmente efficaci nel ridurre l'IVS, la microalbuminuria e la proteinuria e nel preservare la funzionalità renale ritardando le forme terminali di insufficienza renale.

Le evidenze relative ai benefici di altre classi di farmaci sono più limitate. È stato dimostrato che gli alfa$_1$-bloccanti, i farmaci che agiscono a livello centrale (agonisti dei recettori alfa$_2$-adrenergici e dei recettori imidazolinici), gli antialdosteronici e l'inibitore della renina aliskiren hanno una comprovata efficacia antipertensiva, ma non esistono dati che ne documentino la capacità di migliorare gli esiti CV. Queste classi di farmaci sono state spesso utilizzate in associazione ad altri agenti in diversi trial che ne hanno dimostrato gli effetti cardioprotettivi, il che ne autorizza l'impiego negli schemi terapeutici di associazione (v. oltre).

Devono essere preferiti quei farmaci in grado di garantire un'efficacia terapeutica lungo tutto l'arco delle 24h. La semplificazione dello schema terapeutico, infatti, si riflette positivamente sull'aderenza del paziente alla terapia e, sotto il profilo prognostico, è importante ottenere un buon controllo pressorio non solo sfigmomanometrico ma anche lungo tutto l'arco delle 24h. Inoltre, l'impiego di farmaci a lunga durata d'azione permette di ridurre la variabilità pressoria, con conseguenti effetti protettivi nei confronti della progressione di danno d'organo e del rischio di eventi CV.

Non è possibile classificare tutti i farmaci antipertensivi in modo univoco, né esistono evidenze a sostegno di scelte differenti in base al sesso o all'età (fatta eccezione dell'adoperare cautela nel prescrivere gli ACE-inibitori e gli ARB nelle donne in età fertile per i possibili effetti teratogeni)[449]. Alcuni agenti devono essere considerati di prima scelta in determinate condizioni in quanto già validati in studi che hanno arruolato pazienti affetti da quelle stesse condizioni o perché dimostratisi maggiormente efficaci in particolari tipi di danno d'organo (Tabella 17)[447].

3a.9.9.3 Terapia di associazione

Nella maggior parte dei pazienti è necessaria una terapia di associazione per conseguire il controllo pressorio. Ne deriva che l'aggiunta di un farmaco di un'altra classe rappresenta una strategia terapeutica raccomandata, a meno che il farmaco iniziale non debba essere sospeso per la comparsa di effetti collaterali o per una mancata efficacia antipertensiva. La combinazione di due farmaci appartenenti a classi differenti risulta in una riduzione pressoria quasi 5 volte

Tabella 17. Farmaci da preferire per determinate condizioni.

Condizione	Farmaco
Danno d'organo asintomatico	
IVS	ACE-inibitori, calcioantagonisti, ARB
Aterosclerosi asintomatica	Calcioantagonisti, ACE-inibitori
Microalbuminuria	ACE-inibitori, ARB
Disfunzione renale	ACE-inibitori, ARB
Eventi CV clinici	
Pregresso ictus	Qualsiasi farmaco in grado di ridurre efficacemente la PA
Pregresso IM	Betabloccanti, ACE-inibitori, ARB
Angina pectoris	Betabloccanti, calcioantagonisti
Scompenso cardiaco	Diuretici, betabloccanti, ACE-inibitori, ARB, antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi
Aneurisma aortico	Betabloccanti
Fibrillazione atriale: prevenzione	Considerare ARB, ACE-inibitori, betabloccanti o antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi
Fibrillazione atriale: controllo della frequenza	Betabloccanti, calcioantagonisti non diidropiridinici
ESRD/proteinuria	ACE-inibitori, ARB
Arteriopatia periferica	ACE-inibitori, calcioantagonisti
Altro	
Ipertensione sistolica isolata (nell'anziano)	Diuretici, calcioantagonisti
Diabete mellito	ACE-inibitori, ARB
Gravidanza	Metildopa, betabloccanti, calcioantagonisti
Razza nera	Diuretici, calcioantagonisti

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina II; CV, cardiovascolare; Diuretici, tiazidici o simil-tiazidici; ESRD, malattia renale in stadio terminale; IM, infarto miocardico; IVS, ipertrofia ventricolare sinistra; PA, pressione arteriosa.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

superiore alla somministrazione del singolo farmaco a dose doppia[450], diminuendo verosimilmente il rischio di effetti collaterali associato a ciascun farmaco. Inoltre, può essere vantaggiosa come trattamento iniziale in quei pazienti ad alto (o altissimo) rischio nei quali è opportuno ottenere un rapido controllo pressorio. Le associazioni che si sono rivelate nei trial clinici dotate di maggiore efficacia riguardano la combinazione di un diuretico con un ACE-inibitore o un ARB o un calcioantagonista[451].

La combinazione betabloccanti/diuretici, sebbene dimostratasi efficace nel ridurre i valori pressori, è risultata favorire l'insorgenza di nuovi casi di DM e deve pertanto essere evitata, a meno che non sia indicata per altri motivi. La combinazione tra un ACE-inibitore ed un ARB non è raccomandata[452]. Gli specifici benefici di questa terapia di associazione nei pazienti con nefropatia diabetica (derivanti da un maggior effetto antiproteinurico) devono ancora essere confermati da studi volti a valutare l'incidenza di eventi CV e, qualora venga utilizzata, occorre prevedere uno stretto monitoraggio.

Il 15-20% dei pazienti ipertesi necessita della combinazione di tre farmaci per raggiungere l'obiettivo pressorio; pertanto potrebbe essere preferibile una combinazione di tre farmaci antipertensivi a dossi fisse contenuti in una singola compressa, in quanto la riduzione del numero di pillole da assumere giornalmente facilita l'aderenza alla terapia, già di per sé bassa nel paziente iperteso. L'associazione più ragionevole sembra essere data dall'impiego di un bloccante del sistema renina-angiotensina, un calcioantagonista e un diuretico a dosaggi adeguati.

3a.9.10 Obiettivi pressori

In considerazione del fatto che solamente pochi trial clinici randomizzati hanno messo a confronto diversi obiettivi terapeutici, le raccomandazioni sui livelli pressori da perseguire derivano prevalentemente da studi ossservazionali e da analisi *post-hoc* di RCT, che hanno per lo più confrontato differenti regimi terapeutici riportando i livelli pressori conseguiti.

Vi sono sufficienti evidenze che inducono a raccomandare di ridurre la PA in tutti i pazienti ipertesi di età non avanzata a valori <140/90 mmHg, ad esclusione dei pazienti anziani per i quali i benefici derivanti da una riduzione della PAS al di sotto di 140 mmHg non sono stati ancora valutati in studi randomizzati.

Un obiettivo di PAD <90 mmHg è raccomandato in tutti i pazienti, a meno che non siano affetti da DM, nel qual caso è raccomandato un obiettivo <85 mmHg, anche se in linea generale valori di PAD compresi tra 80 e 85 mmHg si dimostrano comunque sicuri e ben tollerati[396,397].

Analisi *post-hoc* di trial di ampie dimensioni (es. C, INVEST e VALUE), seppur gravate dalla limitazione di confrontare gruppi non randomizzati, indicano che, quanto meno nei pazienti ipertesi ad alto rischio, una riduzione della PAS al di sotto di 130 mmHg possa essere priva di benefici, fatta eccezione forse per un minor rischio di eventi cerebrovascolari. Inoltre, non può essere esclusa l'ipotesi di un fenomeno della curva a J nel caso del raggiungimento di un obiettivo pressorio sistolico <130 mmHg[447], in particolar modo nei pazienti con aterosclerosi avanzata e/o fragili.

Gli obiettivi pressori raccomandati sopra per i pazienti ad alto rischio CV non affetti da DM, tuttavia, sono stati messi in discussione dalla pubblicazione dei risultati principali dello studio SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), nel quale sono stati confrontati i benefici derivanti da una terapia antipertensiva intensiva con un obiettivo di PAS <120 mmHg vs la terapia standard con un obiettivo di PAS <140 mmHg[435]. I soggetti anziani fragili erano sottorappresentati. Un obiettivo pressorio <120 mmHg rispetto a <140 mmHg (valori medi ad 1 anno di follow-up, rispettivamente, di 121 e 136 mmHg) è risultato associato ad una incidenza più bassa dell'outcome composito di eventi CV maggiori fatali e non fatali e ad una minore mortalità per tutte le cause, a fronte tuttavia di un significativo aumento di eventi avversi gravi, quali ipotensione, sincope, alterazioni elettrolitiche, danno renale acuto o insufficienza renale, ma non di cadute traumatiche. Il fatto che lo studio fosse in aperto ed abbia adottato una strategia simile al trattamento standard con visite mediche frequenti può aver facilitato l'aggiustamento della terapia antipertensiva nel caso di gravi effetti collaterali, riducendo così al minimo il rischio di eventi. Non è chiaro comunque se i risultati dello studio SPRINT siano effettivamente trasferibili ai pazienti diabetici o anziani e fragili.

Sulla base delle attuali evidenze, quindi, in tutti i pazienti ipertesi può essere ancora opportuno raccomandare una riduzione della PAS e PAD a valori compresi tra 130-139/80-85 mmHg, cercando preferibilmente di conseguire livelli più vicini possibile al limite inferiore di tali range.

3a.9.11 Trattamento dell'ipertensione in particolari categorie di pazienti

3a.9.11.1 Diabete mellito

Vedere sezione 3.8.4.

3a.9.11.2 Soggetti anziani

Diverse metanalisi di ampie dimensioni hanno confermato che il trattamento antipertensivo è estremamente efficace anche nel paziente anziano, con un beneficio proporzionale all'entità di riduzione pressoria nei pazienti di età >60 anni pari a quello dei soggetti più giovani.

Nei pazienti di età >60 anni con valori di PAS ≥160 mmHg, esistono solide evidenze a sostegno di un obiettivo pressorio di 140-150 mmHg. Tuttavia, nei pazienti di età <80 anni in buona forma fisica, la terapia antipertensiva può essere presa in considerazione a fronte di valori di PAS ≥140 mmHg, con un obiettivo pressorio <140 mmHg qualora il trattamento sia ben tollerato.

Sono ora disponibili evidenze da uno studio di outcome sui benefici del trattamento antipertensivo anche nei pazienti di età ≥80 anni. In considerazione del fatto che i pazienti reclutati nell'HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) erano mediamente in buone condizioni di salute, non è chiaro fino a che punto i risultati di tale studio siano trasferibili a popolazioni più fragili di ottuagenari. Nei soggetti di età >80 anni con valori iniziali di PAS ≥160 mmHg, si raccomanda di perseguire un obiettivo pressorio di 140-150 mmHg, purché presentino buone condizioni fisiche e mentali[436]. Le decisioni di quando e se iniziare il trattamento antipertensivo devono essere prese a livello individuale, monitorando attentamente il paziente nel corso della terapia, con misurazioni della PA effettuate anche in posizione ortostatica. Nei pazienti anziani fragili si raccomanda di prestare particolare attenzione e di prendere ogni decisione dopo aver monitorato gli effetti clinici del trattamento.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

3a.9.12 Ipertensione resistente

Per ipertensione resistente al trattamento si intende il mancato raggiungimento di valori pressori al di sotto di 140/90 mmHg nonostante l'adozione di un appropriato stile di vita e l'assunzione di una triplice terapia antipertensiva a dosi adeguate, costituita da un diuretico e due farmaci appartenenti a classi differenti (ma non necessariamente un antagonista del recettore dei mineralcorticoidi). A seconda della popolazione esaminata e del livello di screening adottato, è stata riportata una prevalenza di ipertensione resistente compresa tra il 5% e il 30%, anche se verosimilmente il dato reale si attesta al di sotto del 10%. Questa condizione si associa ad un alto rischio di eventi CV e renali[453]. Per poter definire un soggetto resistente al trattamento, occorre accertarsi che non sussistano condizioni di scarsa aderenza alla terapia, di ipertensione clinica isolata o di elevato consumo di sale o bevande alcoliche, così come è necessario verificare l'eventuale assunzione di farmaci ad azione ipertensivante, l'uso di droghe o la presenza di ipertensione secondaria. In questa categoria di pazienti, il medico deve appurare se i farmaci inclusi nel regime politerapico abbiano un'adeguata efficacia antipertensiva, decretandone viceversa la sospensione qualora vengano riscontrati effetti nulli o marginali. In assenza di controindicazioni (eGFR <45 ml/min/m^2 e/o potassiemia >4.5 mmol/l per gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi), come quarto o quinto farmaco devono essere presi in considerazione gli antialdosteronici, l'amiloride o l'α_1-bloccante doxazosina.

In caso di inefficacia del trattamento farmacologico (quindi, in presenza di ipertensione resistente), deve essere valutata l'opportunità di indirizzare il paziente allo specialista, prendendo in considerazione un approccio invasivo unicamente in quei pazienti nei quali sia stata accertata realmente una condizione di ipertensione resistente con valori pressori ≥160/110 mmHg confermati all'ABPM.

3a.9.13 Durata del trattamento e follow-up

Generalmente la terapia antipertensiva deve essere proseguita indefinitamente, in quanto con la sospensione del trattamento la PA tende a ritornare ai valori basali nella maggior parte dei pazienti ipertesi. Quando la terapia antipertensiva si rivela efficace nel conseguire un adeguato controllo pressorio per un lungo periodo di tempo, in alcuni casi si può prevedere di ridurre il numero e/o il dosaggio dei farmaci, specie se a ciò si accompagna l'adozione di uno stile di vita sano. I farmaci devono essere ridotti in maniera graduale sottoponendo il paziente a ripetuti controlli in maniera da monitorare un eventuale rialzo dei valori pressori.

Il follow-up del paziente iperteso deve essere effettuato dal team sanitario, costituito da medici, infermieri e farmacisti che operano in maniera sinergica, pur tenendo conto delle diversità esistenti nei sistemi sanitari dei vari paesi europei, dove in alcuni vengono coinvolti prevalentemente i medici, mentre in altri gli infermieri qualificati e professionali hanno un ruolo di maggior rilievo. Dopo che è stato conseguito l'obiettivo pressorio, è ragionevole prevedere una visita di controllo ad intervalli di alcuni mesi, considerando che non esistono differenze tra cadenza trimestrale e semestrale. La regressione del danno d'organo asintomatico che si verifica nel corso della terapia è indicativa di una diminuzione della morbosità e del rischio di eventi CV indotta dal trattamento[454]; tuttavia mancano ad oggi analisi di costo-efficacia che abbiano valutato nello specifico i segni di danno d'organo durante il follow-up[447].

Le lacune nelle evidenze

Restano da definire:

- Il trattamento farmacologico per l'ipertensione clinica isolata.
- Se e quando deve essere istituito il trattamento farmacologico nei soggetti con valori pressori nel range normale-alto.
- I valori pressori sfigmomanometrici ottimali (vale a dire maggiormente protettivi e sicuri) a cui deve mirare il trattamento in base alle diverse caratteristiche demografiche e cliniche.
- Gli obiettivo pressori ottimali per la PA al di fuori dell'ambiente clinico (domiciliare e ambulatoria) e se le strategie terapeutiche basate sul controllo della PA extra-clinica siano più vantaggiose rispetto a quelle basate sul controllo pressorio tradizionale (sfigmomanometrico).

3a.10 Terapia antiaggregante piastrinica

Messaggio chiave

- La terapia antiaggregante piastrinica non è raccomandata nei soggetti senza MCV in ragione dell'aumentato rischio di sanguinamenti maggiori.

Raccomandazioni per la terapia antiaggregante piastrinica

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
Nei pazienti con SCA è raccomandato il trattamento per 12 mesi con inibitori del recettore $P2Y_{12}$ associati ad aspirina, a condizione che non sussistano controindicazioni come un eccessivo rischio emorragico.	I	A	455-457
Dopo impianto di DES, nei pazienti ritenuti ad alto rischio emorragico può essere presa in considerazione la somministrazione di inibitori del recettore $P2Y_{12}$ per un breve periodo di 3-6 mesi.	IIb	A	458-461
La somministrazione di inibitori del recettore $P2Y_{12}$ in associazione ad aspirina per più di 12 mesi può essere presa in considerazione dopo accurata valutazione del rischio ischemico ed emorragico.	IIb	A	462,463
Nella fase cronica (>12 mesi) post-IM è raccomandata l'aspirina.	I	A	464
Nei pazienti con ictus ischemico o TIA non cardioembolico è raccomandata la prevenzione con aspirina da sola o in associazione a dipiridamolo o con clopidogrel da solo.	I	A	465-467
Il prasugrel non è raccomandato nei pazienti con CAD stabile. Il ticagrelor non è raccomandato nei pazienti con CAD stabile senza pregressa SCA.	III	C	463
Nei pazienti con eventi ischemici cerebrali non cardioembolici non è raccomandata la terapia anticoagulante.	III	B	468,469
La terapia antiaggregante piastrinica non è raccomandata nei soggetti senza MCV in ragione dell'aumentato rischio di sanguinamenti maggiori.	III	B	464

CAD, malattia coronarica; CV, cardiovascolare; DES, stent medicato; IM, infarto miocardico; MCV, malattia cardiovascolare; SCA, sindrome coronarica acuta; TIA, attacco ischemico transitorio.
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenze bibliografiche a supporto delle raccomandazioni.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

3a.10.1 Terapia antiaggregante piastrinica nei soggetti senza malattia cardiovascolare

Una revisione sistematica dell'Antithrombotic Trialists' Collaboration, che ha incluso sei studi per un totale di 95 000 soggetti senza malattia cardiocerebrovascolare nota, ha confrontato gli effetti a lungo termine della terapia con aspirina vs controllo nella prevenzione primaria degli eventi CV, evidenziando una riduzione del rischio di gravi eventi vascolari da 0.57% a 0.51% per anno[464]. I sanguinamenti maggiori gastrointestinali ed extracranici sono aumentati dello 0.03% per anno. Il trattamento con aspirina non ha avuto alcun effetto sulla mortalità vascolare. In un recente studio giapponese[470], che ha arruolato pazienti ipertesi, dislipidemici o diabetici di età 60-85 anni randomizzati a trattamento con aspirina 100 mg o placebo, il tasso cumulativo a 5 anni dell'outcome primario (morte per cause CV) non è risultato significativamente differente tra i due gruppi, ma il trattamento con aspirina ha determinato un aumento significativo del rischio di emorragia intracranica con necessità di trasfusione od ospedalizzazione (p=0.004). Nei soggetti con fattori di rischio multipli lo studio CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilisation, Management, and Avoidance) ha confrontato il trattamento con clopidogrel in associazione ad aspirina vs aspirina da sola, ma non è stato riportato alcun beneficio significativo[471]. Nell'arco dei prossimi 5 anni saranno disponibili i risultati dei quattro maggiori studi in prevenzione primaria attualmente in corso – due condotti in pazienti diabetici[472,473], uno in soggetti di età avanzata[474] e uno in soggetti a moderato rischio CV[475].

3a.10.2 Terapia antiaggregante piastrinica nei soggetti con malattia cardiocerebrovascolare

Nella fase acuta dell'ischemia cerebrale il trattamento con aspirina è risultato determinare una riduzione del rischio di nuovi eventi vascolari entro 2-4 settimane, prevenendo 4 ictus e 5 morti vascolari ogni 1000 pazienti trattati[476].

Sulla base dei risultati degli studi CURE[455], TRITON-TIMI 38[456] e PLATO[457], la duplice terapia antiaggregante per un periodo di 12 mesi rappresenta il trattamento standard dopo un episodio di SCA, mentre non ci sono evidenze a sostegno dell'impiego di prasugrel e ticagrelor nei pazienti con CAD stabile.

L'aspirina è di gran lunga il farmaco antiaggregante più studiato per la prevenzione secondaria a lungo termine nei pazienti IM, ictus o arteriopatia periferica. In una metanalisi dell'Antithrombotic Trialists' Collaboration[464], comprendente 16 studi per un totale di 17 000 soggetti, il trattamento con aspirina è risultato associato ad un'incidenza di eventi vascolari gravi del 6.7% per anno vs l'8.2% del gruppo di controllo. Il rischio di ictus totale era 2.08 vs 2.59% per anno (p=0.002) e il rischio di eventi coronarici 4.3 vs 5.3% per anno (p=0.0001). L'aspirina ha inoltre determinato una riduzione della mortalità totale del 10%, ma a fronte di un eccesso significativo di sanguinamenti maggiori; ciononostante, i benefici dell'aspirina sono risultati comunque superiori all'aumentato rischio emorragico.

Nei pazienti con pregresso IM, ictus o arteriopatia periferica, il clopidogrel si è dimostrato leggermente superiore all'aspirina, con una incidenza di eventi vascolari gravi del 5.32 vs 5.83% per anno (p=0.043). Nel gruppo assegnato ad aspirina è stata osservata una incidenza di sanguinamenti lievemente più elevata[477].

Nei pazienti ad alto rischio con ictus ischemico o attacco ischemico transitorio recenti, il trattamento con aspirina in aggiunta a clopidogrel ha comportato una riduzione non significativa degli eventi vascolari maggiori, a fronte tuttavia di un aumento significativo del rischio di sanguinamenti maggiori e potenzialmente fatali[478].

Di contro, nello studio CHANCE (Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Non-Disabling Cerebrovascular Events), condotto in Cina su 5170 pazienti con ictus minore o attacco ischemico transitorio randomizzati entro 24h dall'insorgenza dei sintomi, la duplice terapia con clopidogrel e aspirina, rispetto al trattamento con sola aspirina, è risultata associata ad una riduzione del rischio di ictus a 90 giorni senza determinare un aumento del rischio emorragico[479].

Nei pazienti con pregresso ictus ischemico non cardioembolico, la duplice terapia antiaggregante piastrinica con dipiridamolo ed aspirina si è dimostrata superiore alla sola aspirina[465]. In questa categoria di pazienti gli antagonisti della vitamina K non sono superiori all'aspirina e sono associati ad un rischio emorragico più elevato[468,469].

Nei pazienti con ictus ischemico, uno studio di confronto diretto tra la combinazione di dipiridamolo e aspirina vs clopidogrel da solo[466] ha riportato un'incidenza di ictus recidivante sovrapponibile tra i due regimi terapeutici, incluso l'ictus emorragico. Gli eventi emorragici maggiori sono stati osservati più frequentemente nei pazienti randomizzati alla duplice terapia (4.1 vs 3.6%).

Il vorapaxar è un nuovo antiaggregante che inibisce in maniera selettiva l'attivazione mediata dalla trombina del recettore PAR-1. In 26 449 pazienti con storia di IM, ictus ischemico o arteriopatia periferica, l'aggiunta di vorapaxar alla terapia antiaggregante standard ha determinato una riduzione significativa dell'endpoint primario – un composito di morte CV, IM o ictus – comportando tuttavia un aumento del rischio di sanguinamenti moderati o gravi[480]. L'uso sistematico del vorapaxar non può pertanto essere raccomandato nei pazienti affetti da malattia aterosclerotica stabile.

La lacuna nelle evidenze

- L'esperienza con i nuovi antiaggreganti piastrinici nei pazienti con CAD stabile è ancora limitata, così come lo è anche il loro utilizzo in associazione alla terapia anticoagulante.

3a.11 Aderenza alla terapia

Messaggi chiave

- Nei soggetti ad alto rischio e nei pazienti con MCV si rileva una bassa aderenza alla terapia.
- Alcuni tipi di intervento sono efficaci nel migliorare l'aderenza alla terapia.
- La polipillola può facilitare l'aderenza alla terapia, migliorando il controllo dei fattori di rischio CV.

Nei soggetti ad alto rischio e nei pazienti con MCV si riscontra una bassa aderenza alla terapia, con conseguente peggioramento degli esiti ed incremento dei costi sanitari[487]. Ad 1 mese di distanza da un IMA, il 25-30% dei pazienti interrompe l'assunzione di almeno uno dei farmaci prescritti, con una progressiva riduzione dell'aderenza alla terapia nel tempo. A

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

Raccomandazioni per conseguire l'aderenza alla terapia

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
Si raccomanda di semplificare quanto più possibile il regime terapeutico, con un costante monitoraggio e feedback del paziente. In caso di persistente non aderenza si raccomanda di attuare interventi comportamentali combinati o multisessione.	I	A	481
Si raccomanda al medico di valutare l'aderenza alla terapia e di identificare i motivi della mancata aderenza al fine di implementare ulteriori interventi personalizzati.	I	C	482-484
Per migliorare l'aderenza alla terapia può essere preso in considerazione l'uso della polipillola o la terapia d'associazione.	IIb	B	485,486

[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenze bibliografiche a supporto delle raccomandazioni.

distanza di 1 anno, solamente il 50% dei pazienti dichiara di assumere regolarmente statine, betabloccanti o antipertensivi[483,484]. I motivi della scarsa aderenza alla terapia sono multifattoriali (Tabella F dell'Addenda online)[483].

Le motivazioni di non aderenza correlate ai costi della terapia hanno un peso rilevante nelle realtà di molti sistemi sanitari. Ad esempio, fra i veterani americani è stata riportata una diminuzione dell'aderenza alla terapia ipolipemizzante al crescere della richiesta di compartecipazione ai costi dell'assistenza farmaceutica (*co-payment*)[488]. La presenza di uno stato depressivo costituisce un fattore indipendente che raddoppia la probabilità di non aderenza alla terapia[489]. I fattori che contribuiscono alla bassa aderenza alla terapia tendono a raggrupparsi; ad esempio, regimi terapeutici complessi possono svolgere un ruolo importante nei soggetti con patologie croniche o fattori di rischio multipli. Se da un lato queste situazioni richiedono un'attenzione particolare da parte del medico nel fornire un'assistenza continua e consigli chiari ed espliciti[484], dall'altro spesso il paziente non riceve alcune informazioni fondamentali che riguardano la terapia (es. su potenziali effetti collaterali, durata, frequenza od orari delle somministrazioni)[490]. Pertanto, è necessario che il medico sia in grado di identificare i fattori di rischio che portano all'inosservanza delle prescrizioni terapeutiche in modo da facilitarne l'aderenza.

Diversi interventi si dimostrano efficaci nel migliorare l'aderenza alla terapia in soggetti con patologie croniche[481]. Solamente la semplificazione dello schema di assunzione della terapia è risultato avere un forte impatto, mentre altri tipi di intervento, come il continuo monitoraggio e feedback, i programmi di consulenza multisessione e gli interventi comportamentali combinati, hanno mostrato un impatto variabile da scarso ad elevato[481]. La collaborazione dei farmacisti o l'assistenza fornita dai farmacisti si è dimostrata superiore all'assistenza standard in termini di controllo dei valori pressori e della colesterolemia totale ed LDL[491]. La conoscenza del proprio punteggio di calcio coronarico può accrescere la percezione del rischio, inducendo una maggiore aderenza alla terapia[492].

Nella pratica clinica il medico è tenuto a valutare l'aderenza alla terapia, identificando i motivi alla base dell'eventuale non aderenza ed incoraggiando l'aderenza secondo i seguenti principi ben definiti:

- fornire chiari consigli sui benefici ed i possibili effetti collaterali della terapia, nonché sulla sua durata e sui tempi di assunzione;
- tenere in considerazione le abitudini e le preferenze del paziente (prendere decisioni condivise);
- semplificare quanto più possibile lo schema di assunzione della terapia;
- domandare al paziente in maniera non inquisitoria come funziona la terapia e valutare insieme i possibili motivi della non aderenza (es. effetti collaterali, preoccupazioni);
- attuare un costante monitoraggio con feedback del paziente;
- far intervenire un assistente e/o un infermiere qualificato o un farmacista ogniqualvolta sia necessario e possibile;
- in caso di persistente non aderenza, proporre interventi comportamentali combinati o multisessione (es. in ambito di riabilitazione cardiaca [RC] dopo un intervento di rivascolarizzazione miocardica).

3a.11.1 Polipillola

Oltre 10 anni fa, sulla base degli studi pubblicati, Wald e Law[493] hanno quantificato l'efficacia e gli effetti avversi della terapia di combinazione a dosi fisse (FDC), concludendo che una FDC costituita da una statina, più farmaci antipertensivi, aspirina e acido folico consente verosimilmente di ottenere una riduzione degli eventi CV dell'80% nei soggetti di età >55 anni.

Una recente revisione sistematica e meta-analisi, che ha incluso i dati di 9 studi sulla FDC condotti in popolazioni ad alto rischio (n=7047) con l'obiettivo primario di valutare le variazioni nei fattori di rischio CV e nell'aderenza alla terapia, non è riuscita a documentare evidenze convincenti circa i benefici o i rischi associati alla FDC in termini di mortalità per tutte le cause o eventi CV in quanto le FDC analizzate, sebbene contenessero tutte una statina ed almeno un farmaco antipertensivo, differivano sensibilmente nei componenti e nei dosaggi e venivano confrontate con un ampio range di comparatori (placebo, singolo farmaco attivo o terapia standard). In un solo studio la FDC ha determinato un aumento dell'aderenza ad un regime polifarmacologico del 33% (IC 95% 26-41%) rispetto alla terapia standard.

In un altro studio internazionale non incluso nella precedente metanalisi, 695 pazienti coronaropatici sono stati randomizzati a ricevere una FDC con polipillola contenente aspirina, simvastatina e ramipril o a ricevere i tre farmaci separatamente. A 9 mesi di follow-up, la FDC ha comportato un miglioramento dell'aderenza alla terapia rispetto ai tre farmaci assunti separatamente (63 vs 52%; p=0.006)[486].

La polipillola non deve essere considerata un intervento isolato ma deve costituire parte integrante di una strategia di prevenzione CV globale che comprenda l'attuazione di misure volte a contrastare l'abitudine al fumo, ad incrementare i livelli di attività fisica e a promuovere l'adozione di uno stile di vita salutare[494]. Tuttavia, non essendo possibile correggere specificatamente i potenziali effetti avversi esercitati da un singolo farmaco della terapia di combinazione, è probabile che questi condizionino anche l'aderenza al trattamento con gli altri componenti. Allo stato attuale, fino a quando non saranno disponibili i risultati degli studi in cor-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

so con endpoint rappresentato dagli eventi CV maggiori, la polipillola non può essere raccomandata per la prevenzione delle MCV, né può essere prescritta indistintamente a tutti i soggetti.

Le lacune nelle evidenze

- Non esistono dati sufficienti per stabilire quali interventi siano maggiormente efficaci nell'incrementare l'aderenza alla terapia e in quali categorie di soggetti debbano essere attuati (es. giovani vs anziani, maschi vs femmine, di condizione socio-economica alta vs bassa).
- Sono tuttora incerti gli effetti della polipillola quale strategia di prevenzione CV globale.

3b. COME INTERVENIRE A LIVELLO INDIVIDUALE: INTERVENTI NEI SOGGETTI CON SPECIFICHE PATOLOGIE – FIBRILLAZIONE ATRIALE, MALATTIA CORONARICA, SCOMPENSO CARDIACO CRONICO, MALATTIA CEREBROVASCOLARE, ARTERIOPATIA PERIFERICA (ADDENDA ONLINE)

3c. COME INTERVENIRE A LIVELLO DI POPOLAZIONE

3c.1 Introduzione (promozione di uno stile di vita sano)

L'approccio a livello di popolazione si fonda sul modello delineato da Geoffrey Rose, in base al quale piccole variazioni del rischio di malattia (o dei fattori di rischio) nell'intera popolazione si traducono invariabilmente in una maggiore riduzione del carico di malattia rispetto ad ampie variazioni nei soli soggetti ad alto rischio. Tale approccio esteso alla popolazione generale presenta anche altri vantaggi, in quanto interessa la salute CV nell'arco di tutta la vita e riduce le diseguaglianze di salute.

Il comportamento individuale si estrinseca in un ambiente secondo diversi livelli gerarchici, che vanno dalle scelte personali e dall'influenza dei familiari, all'identità culturale ed etnica, al contesto lavorativo, alla politica e all'assistenza sanitaria a livello sia dei singoli paesi che mondiale (come nel caso delle politiche europee e degli accordi commerciali internazionali). Questa sezione si prefigge di fornire a tutte le parti coinvolte suggerimenti in merito agli interventi che si sono dimostrati maggiormente efficaci nel migliorare il rischio di MCV e che possono essere attuati a livello locale, comunitario, regionale, nazionale o mondiale. I professionisti sanitari possono rivestire un ruolo fondamentale nel farsi promotori di tali interventi a livello di popolazione.

Quali ulteriori strumenti sono state proposte anche strategie come il "nudging" (letteralmente "spingere gentilmente"), che consiste nell'incentivare stili di vita corretti, e il "default", che consiste invece nell'impartire le regole di base. Se si modifica il contesto in maniera tale che le decisioni salutari siano prese di *default*, questo farà sì che le persone saranno indotte ad orientarsi verso scelte appropriate per la loro salute. Il compito delle autorità locali e nazionali risiede nel creare degli ambienti sociali che favoriscano scelte di *default* più sane.

I dati che vengono presentati in questa sezione, derivati da recenti revisioni estese[311,495-497] e da singoli studi, costituiscono la sintesi della "totalità delle evidenze". Gli RCT possono difficilmente essere utilizzati per valutare gli interventi di popolazione (diversamente dagli interventi a livello individuale). Il comitato per le linee guida ha deciso di mantenere la definizione di "livello di evidenza" per gli approcci di popolazione, pertanto i risultati riportati concordemente da alcuni studi di alta qualità sono stati ritenuti meritevoli di una forte raccomandazione.

3c.2 Approccio di popolazione incentrato sull'alimentazione

Messaggi chiave

- Una riformulazione dei prodotti, le restrizioni alla commercializzazione e la tassazione di alimenti non salutari da una parte, e le sovvenzioni alla produzione di alimenti più sani ed una etichettatura nutrizionale di facile comprensione per il consumatore dall'altra, sono tutti interventi strutturali in grado di favorire scelte alimentari appropriate.
- La creazione di ambienti salutari nella comunità, nelle scuole e nei posti di lavoro facilita l'adozione di uno stile di vita sano.

L'alimentazione è un potente determinante non solo di condizioni come l'obesità, l'ipertensione, le dislipidemie e il DM ma anche della salute CV, ed è stato osservato che l'adozione di una sana alimentazione si associa ad una rapida riduzione degli eventi CV a livello di popolazione[497,510]. Gli *stakeholder*, compresi i professionisti sanitari, sono tutti parimenti responsabili degli interventi di popolazione e possono contribuire a promuovere scelte dietetiche e ambienti salutari[495,498] (Figura L dell'Addenda online[504]).

Numerosi paesi europei hanno riconosciuto i benefici derivanti da una riduzione del contenuto calorico e da un minor consumo di sale e zuccheri nei cibi e nelle bevande, nonché dalla sostituzione dei grassi trans e saturi con quelli insaturi[311,495,498]; ciò ha portato ad un'efficace restrizione dei cibi ricchi di grassi trans[499] e di sale[495,499-501], contribuendo verosimilmente in quest'ultimo caso anche ad un calo dei valori pressori[501]. La definizione di limiti superiori obbligatori da applicare uniformemente in tutti i paesi dell'Europa consentirebbe di garantire il medesimo livello di protezione a tutti i consumatori europei[498].

I governi possono favorire la cooperazione su scala nazionale tra le autorità (locali), le organizzazioni non governative (ONG), l'industria alimentare, i punti vendita, gli approvvigionatori, le scuole, i posti di lavoro ed altri portatori di interesse. Il progetto francese EPODE (Ensemble Prévenons l'Obésité des Enfants) è un esempio della cooperazione fra *stakeholder* volta a promuovere una riduzione dell'obesità infantile[502]; analoghi progetti sono stati attuati in Belgio, Spagna, Olanda, Grecia e Australia.

L'obesità infantile può essere contrastata anche con strumenti educazionali ed interventi dei media (es. limitando l'esposizione dei bambini a pubblicità di cibi malsani)[311,495,497,502,503]. Nel 2013, lo European Heart Network (EHN) ha pubblicato un report nel quale venivano riassunti i recenti sviluppi in merito alla commercializzazione dei cibi non salutari per i bambini[504]. Anche le campagne di sensibilizzazione indirizzate ai consumatori atte ad incentivare l'adozione di una

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

Raccomandazioni per l'approccio di popolazione incentrato sull'alimentazione

	Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
Normative e restrizioni governative	Si raccomanda di implementare normative sulla composizione degli alimenti volte a ridurre l'apporto calorico, il contenuto di sodio e di grassi saturi, nonché di zuccheri (aggiunti), nei cibi e nelle bevande, limitando la quantità delle singole porzioni.	I	B	311,495, 496, 498-501
	Si raccomanda di eliminare i grassi trans di produzione industriale.	I	A	316
	Al fine di incentivare l'adozione di una sana alimentazione e di prevenire condizioni di sovrappeso, si raccomanda di favorire lo sviluppo di politiche e iniziative concordi e integrate da parte di autorità governative (locali), organizzazioni non governative, industria alimentare, punti vendita, approvvigionatori, scuole, posti di lavoro e portatori di interesse.	I	C	498,502
	Si raccomanda di implementare normative sulla restrizione alla commercializzazione di alimenti per bambini ad alto contenuto di grassi, zuccheri e/o sodio, poco salutari o preconfezionati altamente calorici, così come di bevande alcoliche o analcoliche ricche di zuccheri (es. alla TV, su internet o sui social media e nelle confezioni).	I	C	311,495, 503,504
Media e iniziative educazionali	Nell'ottica di rendere i consumatori consapevoli della qualità nutrizionale degli alimenti deve essere presa in considerazione la riformulazione dei prodotti unitamente a campagne educazionali e informative.	IIa	C	505,506
Etichettatura e informazioni	Si raccomanda di apporre sulla parte anteriore delle confezioni l'etichetta, semplificata e armonizzata, con le informazioni nutrizionali obbligatorie.	I	C	311,496, 506
	A sostegno delle informazioni nutrizionali e sulla salute e dei loghi riportati nella parte anteriore delle confezioni, devono essere presi in considerazione dei criteri indipendenti e coerenti per la definizione del profilo nutrizionale (es. sistema a semaforo, segnalazione del prodotto più sano, etichettatura "keyhole"*).	IIa	C	311
	Deve essere presa in considerazione l'opportunità di prevedere l'etichetta con le informazioni nutrizionali obbligatorie sugli alimenti non preconfezionati, compresi quelli forniti ai ristoranti, agli ospedali e ai posti di lavoro.	IIa	C	311,506
Incentivi economici	Si raccomanda di promuovere scelte di cibi e bevande più salutari mediante l'attuazione di una politica dei prezzi e la concessione di sovvenzioni.	I	B	311,495, 507,508
	Si raccomanda di tassare i cibi e le bevande ad alto contenuto di zuccheri e grassi saturi, così come le bevande alcoliche.	I	B	311,495, 507,508
Scuola	Negli asili e nelle scuole materne e dell'obbligo, si raccomanda di attuare politiche strutturate, esaustive e coerenti volte a promuovere una sana alimentazione.	I	B	311,495, 502,504
	Nelle scuole e nei distributori automatici si raccomanda di mettere a disposizione acqua da bere e alimenti sani.	I	B	311,495, 504
Posto di lavoro	A tutte le aziende si raccomanda di attuare politiche esaustive e coerenti di promozione della salute e di una sana alimentazione al fine di stimolare la consapevolezza della propria salute tra i dipendenti.	I	B	311,495, 496,509
	Deve essere presa in considerazione l'opportunità di garantire una maggiore disponibilità di acqua da bere e di alimenti di qualità nutrizionale superiore serviti e/o venduti sul posto di lavoro e nei distributori automatici.	IIa	C	311,496
A livello di comunità	Deve essere presa in considerazione l'opportunità di regolamentare la collocazione e la densità dei fast food e dei rivenditori di alcolici, così come di altri centri di approvvigionamento.	IIa	C	495-497

[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenze bibliografiche a supporto delle raccomandazioni.
**ndr: sistema in uso nei paesi nordici per contrassegnare i cibi più sani con un simbolo a forma di buco di serratura bianco in tondo verde.*

sana alimentazione[505] e l'etichettatura con le informazioni nutrizionali possono rivelarsi efficaci, in quanto il riconoscimento da parte del consumatore dei differenti sistemi di etichettatura si ripercuote positivamente sulle vendite[506]. L'EHN si sta facendo promotrice di un'iniziativa volta ad implementare un'etichettatura semplificata nella parte anteriore delle confezioni con un codice di colore che classifica il livello di ciascun nutriente in basso, medio o elevato[311,495,497]. Tale schema può essere applicato a qualsiasi alimento e potrebbe essere esteso anche ad alcuni ristoranti[311]. L'etichettatura favorisce anche la riformulazione dei prodotti[504] e, di conseguenza, potrebbe contribuire a scelte dietetiche più sane riducendo le malattie croniche correlate ad una scorretta alimentazione.

Le strategie di prezzo possono portare ad un calo delle vendite degli alimenti non salutari incentivando invece l'acquisto di frutta e verdura. Alcuni studi di simulazione (*modeling*) hanno dimostrato che la tassazione sui prodotti alimentari ha un impatto positivo sul profilo calorico-nutrizionale, sul BMI e sulla salute[495,507,508], tanto che un numero sempre maggiore di paesi ha introdotto la tassazione su cibi e bevande non salutari (come quella sui grassi saturi in Danimarca, ora abrogata, che aveva comportato una riduzione dei con-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

sumi del 10-15%, oppure quella sul cosiddetto "cibo spazzatura" in Ungheria che si è tradotta in un calo delle vendite del 27%)[504].

Un altro aspetto degno di nota riguarda la regolamentazione degli incentivi economici, che deve prevedere sussidi e tassazioni che non abbiano effetti controproducenti nei soggetti di condizione socio-economica disagiata.

Allo scopo di contrastare l'obesità, negli istituti scolastici e nei luoghi di lavoro devono essere attuate politiche volte a promuovere un ambiente salutare e a fornire alimenti e pasti sani[495,504]. La condizione ideale sarebbe quella di inserire l'educazione alla salute all'interno della programmazione scolastica. Gli interventi dietetici sui posti di lavoro da soli o congiuntamente ad attività educazionali nutrizionali o a modifiche ambientali si sono dimostrati efficaci nell'incrementare il consumo di frutta e verdura e/o ridurre il consumo di grassi[509].

A livello comunitario è necessaria un'appropriata pianificazione della collocazione e della densità dei fast food in maniera da facilitare l'accesso ai supermercati, in particolar modo nelle zone più disagiate[495-497].

Le lacune nelle evidenze

- Sono estremamente scarse le evidenze scientifiche relative all'impatto degli strumenti normativi in materia di alimentazione e nutrizione sulle misure di outcome quali il consumo degli alimenti e la salute CV.
- Sono limitati anche gli studi di costo-efficacia sull'impatto delle varie opzioni normative.

3c.3 Approccio di popolazione incentrato sull'attività fisica

Messaggi chiave

- Oltre metà della popolazione mondiale conduce uno stile di vita sedentario ed è fisicamente inattiva.
- Tanto per gli uomini quanto per le donne si raccomanda di praticare regolarmente attività fisica quale parte integrante del proprio stile di vita, prevedendo almeno 150 min di attività moderata, o almeno 75 min di attività vigorosa, alla settimana o una pari combinazione delle due. Poca attività fisica è meglio di niente, e tanta è meglio di poca.
- Gli interventi di popolazione sono efficaci nel promuovere l'attività fisica.
- L'educazione all'attività fisica e al movimento deve cominciare precocemente nell'infanzia sin dall'età prescolare o all'asilo.
- A scuola deve essere praticata attività fisica per almeno 30 min al giorno, meglio se 60 min.
- Quartieri ben curati e ambienti sicuri favoriscono e incentivano la pratica dell'attività fisica nella vita di tutti i giorni.

Nella maggior parte dei paesi, gli adulti e i bambini non raggiungono i livelli minimi di attività fisica raccomandati dalle organizzazioni sanitarie, che prevedono almeno 150 min di attività moderata, o 75 min di attività vigorosa, alla settimana o una pari combinazione delle due[258,520]. Ai fini della prevenzione a livello della popolazione generale, il documento sui "sette migliori investimenti" fornisce consigli esaustivi ed universalmente applicabili per promuovere l'attività fisica[512].

Diverse linee guida nazionali elaborate per incentivare la pratica dell'attività fisica riportano informazioni dettagliate sulla frequenza, intensità, durata e tipo di esercizio fisico che possono ispirare le iniziative legislative, ad esempio pianificando "città attive" mediante la realizzazione di piste ciclabili e percorsi pedonali e la riallocazione dello spazio stradale.

Campagne educazionali e mediatiche mirate possono contribuire a stimolare l'adozione di uno stile di vita attivo[519] e, di recente, alcune campagne intraprese da società medico-sportive hanno patrocinato la prescrizione dell'attività fisica da parte dei MMG (http://www.efsma.net). Il livello di attività fisica deve essere valutato ad ogni visita medica.

Una semplice strategia per incrementare il livello di esercizio giornaliero consiste nell'incentivare l'uso delle scale al posto di ascensori o scale mobili, ricorrendo anche ad un'adeguata segnaletica ed utilizzando materiale promozionale che riporti gli effetti benefici associati all'uso delle scale[516].

Da sottolineare che un aumento del prezzo del carburante può contribuire a ridurre l'uso della macchina favorendo il trasporto attivo a piedi o in bicicletta per le brevi distanze, a meno che non sussistano condizioni patologiche o di disabilità[496].

L'educazione all'attività fisica deve cominciare precocemente sin dall'età prescolare o all'asilo e deve proseguire a tutti i livelli dell'istruzione primaria e secondaria. Per quanto riguarda i programmi scolastici, devono essere previste almeno 3h alla settimana, ma preferibilmente 60 min al giorno, di attività fisica o sportiva[511] e gli interventi multicomponente ad opera di insegnanti qualificati devono mirare ad incoraggiare la pratica dell'attività fisica nel corso di tutta la vita. Lo svolgimento di una regolare attività fisica determina anche un miglioramento delle capacità cognitive e di apprendimento[513,521] e può essere incrementato adottando modalità di trasporto attivo, ad esempio raggiungendo a piedi gli edifici scolastici sotto la supervisione di accompagnatori e ricorrendo così meno frequentemente all'uso dell'autobus[514].

Gli ambienti di lavoro possono offrire diverse opportunità per promuovere l'attività fisica. Alcune grandi aziende mettono gratuitamente a disposizione dei loro impiegati dei centri fitness collocati all'interno della propria struttura. Gli interventi sul posto di lavoro possono favorire la pratica regolare dell'esercizio fisico, ma i risultati disponibili dimostrano che buona parte dei lavoratori non vi prendono parte[522]; i supervisori ed i dirigenti devono pertanto appoggiare tali interventi incoraggiando i loro impiegati a svolgere un programma di attività fisica.

Una migliore accessibilità alle strutture per attività ludiche e sportive, allungando gli orari di apertura ed utilizzando risorse comunitarie come i campi da gioco scolastici, può contribuire ad aumentare i livelli di attività fisica a tutte le età, riducendo nel contempo le diseguaglianze socio-economiche di accesso[517].

La lacuna nelle evidenze

- Restano da definire la sostenibilità e gli esiti a lungo termine degli interventi di popolazione volti a promuovere l'attività fisica.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

Raccomandazioni per l'approccio di popolazione incentrato sull'attività fisica

	Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
Normative e restrizioni governative	Si raccomanda di tenere in considerazione l'attività fisica nella progettazione di nuovi parchi/edifici o città.	I	C	311,511-513
Media e iniziative educazionali (v. anche sezione 3c.2 per gli interventi multicomponente)	Al fine di promuovere la pratica dell'attività fisica possono essere prese in considerazione campagne prolungate, mirate, mediatiche ed educazionali utilizzando differenti mezzi di comunicazione (es. app, manifesti, volantini e segnaletica).	IIb	C	496
	Deve essere presa in considerazione l'attuazione di programmi educazionali a breve termine indirizzati alla comunità e l'uso di dispositivi indossabili volti alla promozione di comportamenti salutari come camminare.	IIa	C	514-516
Etichettatura e informazioni	Devono essere presi in considerazione i poster motivazionali disposti in prossimità degli ascensori per incoraggiare l'uso delle scale.	IIa	B	516,517
	Analogamente alla prescrizione dei farmaci, deve essere presa in considerazione la prescrizione dell'esercizio fisico da parte dei medici, in particolare dei MMG, ai fini della tutela della salute.	IIa	C	517,518
Incentivi economici	Deve essere presa in considerazione l'opportunità di aumentare la tassazione sui carburanti al fine di favorire il trasporto/pendolarismo attivo*.	IIa	C	512,518
	Possono essere presi in considerazione sgravi fiscali per l'acquisto di abbigliamento sportivo o l'iscrizione a centri benessere/sportivi.	IIb	C	512,518
	Può essere presa in considerazione l'assegnazione di incentivi economici individuali finalizzati ad incrementare la pratica dell'attività fisica/sportiva o per promuovere la perdita di peso.	IIb	C	512,513,518
	Possono essere presi in considerazione sgravi fiscali per gli impiegati ai quali viene erogato un programma completo sul posto di lavoro di promozione del benessere, comprensivo di indicazioni su alimentazione, attività fisica, cessazione del fumo/prevenzione.	IIb	C	512,518
Scuola (v. anche sezione 3c.2 per gli interventi multicomponente)	Si raccomanda di incrementare la disponibilità e la tipologia degli spazi all'aperto e delle attrezzature nelle scuole per praticare attività fisica e sportiva.	I	C	512,519
	Deve essere preso in considerazione di intervallare le lezioni accademiche praticando regolarmente attività fisica.	IIa	B	511
	Deve essere preso in considerazione di incrementare il pendolarismo attivo* degli allievi delle scuole, es. mediante un programma di scuolabus a piedi con la supervisione di accompagnatori lungo il tragitto da e per la scuola per garantirne la sicurezza.	IIa	C	512,514
	Può essere preso in considerazione di aumentare il numero e la durata delle lezioni con revisione del programma scolastico di attività fisica allo scopo di prevedere almeno un'attività di intensità moderata con insegnanti qualificati di educazione fisica e sportiva.	IIb	B	511,513
Posto di lavoro (v. anche sezione 3c.2 per gli interventi multicomponente)	Deve essere preso in considerazione di istituire programmi di benessere completi sul posto di lavoro, comprensivi di indicazioni sull'alimentazione e sull'attività fisica.	IIa	B	520-512, 522
	Deve essere presa in considerazione l'organizzazione di programmi strutturati di promozione dell'attività fisica sul posto di lavoro, definendo degli intervalli durante l'orario di lavoro da destinare alla pratica dell'attività fisica, così come deve essere preso in considerazione di facilitare e abbellire l'accesso alle scale, eventualmente prevedendo anche ascensori dotati di "skip-stop" in modo che si fermino una volta ogni tre piani.	IIa	C	520-512, 522
	Deve essere preso in considerazione di promuovere l'organizzazione di centri fitness sul posto di lavoro.	IIa	C	517
A livello di comunità	Oltre a motivare ciascun individuo promuovendo la pratica dell'attività fisica, gli operatori sanitari devono prendere in considerazione l'opportunità di informarsi sull'attività fisica svolta ad ogni incontro medico e di registrare il dato.	IIa	C	512,520
	Deve essere preso in considerazione di migliorare l'accessibilità alle strutture e agli spazi per attività ludiche e sportive (es. nel costruire i parchi e i campi da gioco, allungando gli orari di apertura, utilizzando i centri scolastici nel doposcuola) e di aumentarne la percorribilità a piedi.	IIa	C	512,520
	Deve essere preso in considerazione di migliorare l'estetica dei quartieri (per aumentare l'attività nei soggetti adulti).	IIa	C	512,520

MMG, medico di medicina generale.
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenze bibliografiche a supporto delle raccomandazioni.
**ndr: per pendolarismo attivo si intende il tragitto da casa al lavoro/scuola andando a piedi, utilizzando la bicicletta o con questi mezzi dopo aver usato il trasporto pubblico.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

3c.4 Approccio di popolazione incentrato sulla cessazione del fumo e dell'uso di altri prodotti del tabacco

Messaggi chiave

- L'adolescenza rappresenta il periodo più critico per acquisire l'abitudine tabagica, con conseguenze che si ripercuotono per tutta la vita.
- La politica più efficace per scoraggiare i giovani dall'iniziare a fumare consiste nell'aumentare la tassazione dei prodotti del tabacco.
- Introdurre restrizioni alla vendita del tabacco senza fumo per i gravi effetti sulla salute ampiamente documentati.
- Introdurre restrizioni alla vendita delle sigarette elettroniche per le incertezze che sussistono sui loro effetti e sulla loro sicurezza.
- L'introduzione di pacchetti di sigarette neutri è efficace nel ridurre l'uso del tabacco.
- Introdurre restrizioni alla pubblicità, promozione e sponsorizzazione in favore dell'industria del tabacco.
- L'obiettivo sarebbe quello di concordare a livello europeo il raggiungimento di una Europa libera dal fumo entro il 2030.

La WHO Framework Convention on Tobacco Control ha raccomandato l'attuazione di una serie di leggi antifumo volte a proteggere i non fumatori, ad istituire il divieto di fumare nei luoghi pubblici, a richiamare l'attenzione sui pericoli associati all'abitudine al fumo, ad aumentare la tassazione sui prodotti del tabacco e ad intensificare i divieti di pubblicità[523]. Tanto i bambini quanto i gruppi di condizione socio-economica disagiata sono sensibili agli interventi di popolazione contro il fumo. Il fumo passivo comporta un aumento del rischio di eventi CV[495,496], maggiormente nelle donne rispetto agli uomini[529]. Tutti i tipi di tabacco sono nocivi, compresa la pipa ad acqua. Il tabacco senza fumo (rappresentato generalmente in Europa dallo "snus", un tabacco in polvere umidificato per uso orale che si posiziona sotto il labbro superiore) determina un aumento del rischio di eventi CV fatali[525-527] e l'uso di snus in gravidanza aumenta il rischio di morte prenatale[530]. Non esistono evidenze a sostegno di una maggiore efficacia dell'uso di snus rispetto ai prodotti sostitutivi a base di nicotina o ai farmaci per la disassuefazione. Molti fumatori ricorrono alle sigarette elettroniche per cercare di smettere di fumare, ma sussistono ancora molte incertezze in merito alla loro sicurezza, alla loro efficacia nel ridurre gli effetti nocivi del tabacco e nel favorire la cessazione e al loro impatto sulla salute pubblica. Allo scopo di prevenire una nuova epidemia del tabacco devono essere elaborate normative internazionali univoche[495].

Le strategie multicomponente sono maggiormente efficaci. I divieti di propaganda pubblicitaria determinano una riduzione del consumo di tabacco, così come le campagne dei media contribuiscono a sensibilizzare i giovani a non iniziare a fumare e facilitano la cessazione fra i fumatori adulti[495]. Le campagne educazionali e mediatiche promosse nelle scuole aiutano a contrastare l'abitudine al fumo e favoriscono la cessazione. Gli editori devono aumentare la copertura dei media riservando più spazi volti ad incentivare la disassuefazione dal fumo a protezione della salute. L'attivazione di linee telefoniche o siti internet dedicati contribuisce a incrementare i tassi di cessazione[496].

L'inserimento di avvertenze grafiche e testuali rafforza la consapevolezza dei pericoli derivanti dal fumo[495] e l'introduzione di pacchetti di sigarette neutri privi di marchio ne accresce l'efficacia.

Tassazioni più elevate si traducono in un minor consumo dei prodotti del tabacco e contribuiscono a smettere di fumare, specialmente tra i giovani e le persone con condizioni socio-economiche più svantaggiate[495,496].

Le normative antifumo devono essere implementate anche nelle scuole[496]. Negli ambienti di lavoro il divieto di fumare si accompagna ad una riduzione dell'esposizione al fumo passivo, ad una diminuzione delle sigarette fumate e ad un aumento dei tassi di cessazione[495]. Occorre ridurre la densità dei rivenditori di tabacco nelle vicinanze di case, ospedali e scuole. Le donne devono evitare di fumare in gravidanza ed i genitori devono astenersi dal fumare in presenza di bambini. Il personale sanitario e gli operatori sanitari e scolastici devono dare l'esempio non fumando e non facendo uso di prodotti del tabacco quando sono al lavoro.

Le lacune nelle evidenze

- Restano da definire gli effetti di provvedimenti antifumo nelle scuole.
- Restano da chiarire gli effetti nocivi sulla salute delle sigarette elettroniche.
- Sono necessarie ulteriori evidenze sul fumo ambientale in quanto le particelle possono rimanere nei locali per molti anni.

3c.5 Interventi preventivi contro l'abuso di alcool

Messaggi chiave

- Un eccessivo consumo di alcool è associato ad un aumento della mortalità CV e rappresenta la seconda causa di DALY persi nei paesi industrializzati.
- Gli interventi mirati a contrastare gli effetti nocivi derivanti dall'abuso di alcool, quali un aumento della tassazione sugli alcolici, le restrizioni all'accesso alle bevande alcoliche e l'attuazione di provvedimenti restrittivi e divieti generali riguardanti la pubblicità e la promozione di bevande alcoliche, si dimostrano costo-efficaci e hanno un buon ritorno.

A livello di popolazione, il consumo di alcool si associa ad una moltitudine di rischi per la salute che ovviamente sono di gran lunga superiori ai potenziali benefici. Nel 2012, il consumo di alcol è risultato responsabile di ~3.3 milioni di decessi (pari al 5.9% di tutti i decessi a livello globale) e di 139 milioni di DALY (pari al 5.1% del carico globale di malattia e lesioni). La maggior parte dei decessi è dovuta a cause CV, con il 33.3% dei decessi imputabili al consumo di alcool dovuto a MCV[534]. Nei forti bevitori di sesso maschile, la mortalità per cardiopatia ischemica è del 65% più elevata, mentre in quelli di sesso femminile è più che doppia[540].

Esiste una complessa relazione tra consumo di alcool e malattia cardiocerebrovascolare, che dipende sia dalla quantità che dalla tipologia di alcool consumato. In una parte della popolazione, un basso consumo di alcool, pari 1-3 unità al giorno (1 unità equivale a circa 80 ml di vino, 250 ml di birra di media gradazione o 30-50 ml di superalcolici) si associa ai tassi minimi di mortalità per tutte le cause, per lo più ascrivibili ad una minore mortalità coronarica[541].

I valori pressori aumentano non appena il consumo alcolico supera la soglia di 3 unità al giorno, così come aumenta il rischio di aritmie cardiache, cardiomiopatie, morte improvvisa

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

Raccomandazioni per l'approccio di popolazione incentrato sulla cessazione del fumo e dell'uso di altri prodotti del tabacco

	Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
Normative e restrizioni governative	Si raccomanda il divieto di fumare nei luoghi pubblici sia a scopo preventivo sia per promuovere la cessazione del fumo.	I	A	495
	Si raccomanda il divieto di fumare nei luoghi pubblici, davanti agli ingressi pubblici, nei luoghi di lavoro, nei ristoranti e nei bar allo scopo di proteggere i non fumatori dal fumo passivo.	I	A	496,523
	Si raccomanda il divieto alla vendita dei prodotti del tabacco agli adolescenti.	I	A	495
	Si raccomanda il divieto dei distributori automatici di sigarette.	I	A	495
	Si raccomandano le restrizioni alla pubblicità, commercializzazione e vendita del tabacco senza fumo.	I	A	524-527
	Si raccomanda il divieto totale di pubblicità e promozione dei prodotti del tabacco.	I	B	496
	Si raccomanda di ridurre la densità dei punti vendita del tabacco nelle zone residenziali, nelle scuole e negli ospedali.	I	B	496
Normative e restrizioni governative	Si raccomanda di regolamentare in maniera armonica la vendita dei prodotti del tabacco nelle zone di confine e nelle zone franche.	I	B	495
	Devono essere prese in considerazione le restrizioni alla pubblicità, commercializzazione e vendita delle sigarette elettroniche.	IIa	A	305,528
Media e iniziative educazionali	Si raccomanda l'attivazione di linee telefoniche dedicate o siti internet per il counseling e l'assistenza sulla cessazione del fumo.	I	A	496
	Si raccomanda la promozione di campagne mediatiche ed educazionali quale parte integrante di strategie strutturate volte a contrastare l'abitudine al fumo, con incremento dei tassi di cessazione, e a ridurre l'esposizione al fumo passivo e il consumo di tabacco senza fumo.	I	A	496
	Deve essere presa in considerazione l'opportunità di promuovere campagne mediatiche ed educazionali espressamente mirate a contrastare l'abitudine al fumo, aumentare i tassi di cessazione e ridurre l'esposizione al fumo passivo e il consumo di tabacco senza fumo.	IIa	B	495,496
Etichettatura e informazioni	Si raccomanda di inserire avvertenze grafiche e testuali sui pacchetti di sigarette.	I	B	495,496
	Si raccomanda di utilizzare confezioni generiche standardizzate.	I	B	495,496
Incentivi economici	Si raccomanda di applicare tassazioni e costi più elevati su tutti i prodotti del tabacco.	I	A	495,496
Scuola	Si raccomanda il divieto di fumare nelle scuole, negli asili e nei centri per l'infanzia al fine di evitare l'esposizione al fumo passivo.	I	A	495
	Nelle scuole devono essere presi in considerazione interventi di promozione ed insegnamento di uno stile di vita sano e libero dal fumo.	IIa	B	496
Posto di lavoro	Nei posti di lavoro si raccomanda il divieto specifico di fumare allo scopo di ridurre l'esposizione al fumo passivo e aumentare i tassi di cessazione.	I	A	495,496
	Nei posti di lavoro si raccomanda di attuare politiche atte ad incentivare scelte salutari, compresa la cessazione/prevenzione dell'abitudine al fumo.	I	A	496
A livello di comunità	Si raccomanda al personale sanitario e agli operatori sanitari e scolastici di dare l'esempio non fumando e non facendo uso di prodotti del tabacco quando sono al lavoro.	I	A	495,496
	Si raccomanda di consigliare alle donne di astenersi dal fumare durante la gravidanza.	I	A	524
	Si raccomanda di consigliare ai genitori di astenersi dal fumare in presenza di bambini.	I	A	495,496
	Si raccomanda di consigliare ai genitori di evitare assolutamente di fumare in automobile e a casa.	I	A	495,496
	Devono essere prese in considerazione restrizioni sul fumo specifiche per le strutture residenziali.	IIa	B	496

[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenze bibliografiche a supporto delle raccomandazioni.

ed ictus emorragico[542]. La tipologia di alcool consumato influisce sul rischio CV; un consumo episodico eccessivo (*binge drinking*) è associato ad un rischio più elevato di morte improvvisa e ictus[543].

Le strategie e gli interventi maggiormente efficaci nel prevenire gli effetti dannosi dell'alcool comprendono la definizione dei limiti di età per la vendita e la mescita di alcolici[535], i provvedimenti relativi alla guida in stato di ebbrezza[537], i monopoli di Stato per la vendita di alcolici con orari di apertura ridotti[536], l'attuazione dei divieti riguardanti la pubblicità di bevande alcoliche, la promozione e la sponsorizzazione di eventi[532] e l'aumento dei prezzi al dettaglio[533,538].

In assenza di altre misure a livello di popolazione, quali tassazioni e restrizioni alla pubblicità, l'inserimento nell'etichetta

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

Raccomandazioni per gli interventi preventivi contro l'abuso di alcool

	Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
Normative e restrizioni governative	Si raccomanda di attuare normative sulla disponibilità fisica delle bevande alcoliche che prevedano l'età minima legale per l'acquisto, restrizioni su densità, orario di apertura e collocazione dei centri commerciali, sistemi di licenze a tutela della salute pubblica e punti vendita gestiti dal monopolio di Stato.	I	B	532-536
	Si raccomanda di attuare contromisure per impedire la guida sotto l'effetto dell'alcool, abbassando i limiti del tasso alcolemico consentiti con "tolleranza zero", effettuando controlli a campione tramite test alcolimetrico sull'aria respirata e istituendo posti di controllo per accertare lo stato di sobrietà.	I	B	534,537
	Si raccomanda di attuare restrizioni e divieti generali riguardanti la pubblicità e la promozione di bevande alcoliche.	I	C	532
Media e iniziative educazionali	Allo scopo di accrescere la consapevolezza sugli effetti pericolosi dell'alcool possono essere prese in considerazione campagne educazionali e informative.	IIb	B	532,538
Etichettatura e informazioni	Può essere preso in considerazione di inserire nell'etichettatura informazioni sull'apporto calorico e avvertenze sugli effetti nocivi dell'alcool sulla salute.	IIb	B	532,538
Incentivi economici	Si raccomanda di applicare una tassazione sulle bevande alcoliche.	I	B	533
Scuola	Allo scopo di prevenire l'abuso di alcool possono essere presi in considerazione interventi educazionali completi, strutturati e coerenti da attuare nelle scuole, negli asili e nei centri per l'infanzia.	IIb	B	532,538
Posto di lavoro	A tutte le aziende si raccomanda di attuare politiche esaustive e coerenti di promozione della salute e di una sana alimentazione al fine di stimolare la consapevolezza della propria salute tra i dipendenti, ivi compresa la necessità di limitare il consumo eccessivo di bevande alcoliche.	I	B	495
A livello di comunità	Si raccomanda di attuare interventi a sostegno e a potenziamento dell'assistenza primaria affinché vengano adottate misure preventive efficaci in grado di ridurre gli effetti nocivi derivanti dal consumo di alcool.	I	B	539
	Allo scopo di ridurre le conseguenze negative dell'alcool deve essere presa in considerazione l'emanazione di normative gestionali in materia di distribuzione responsabile delle bevande alcoliche.	IIa	B	534,538
	Deve essere presa in considerazione la pianificazione della densità e della collocazione dei centri commerciali e di approvvigionamento abilitati alla vendita di bevande alcoliche.	IIa	C	

[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenze bibliografiche a supporto delle raccomandazioni.

degli alcolici di informazioni relative al contenuto calorico e di messaggi di avvertimento sugli effetti dannosi dell'alcool ha avuto un impatto limitato[538].

Le politiche di regolamentazione del mercato dell'alcool nei posti di lavoro, nei centri educativi e nelle scuole si rivelano efficaci[532], al pari degli interventi brevi nell'ambito dell'assistenza primaria volti a prevenire l'uso eccessivo di alcool[539].

A livello di comunità, l'abuso di alcool può essere contrastato mediante una restrizione del numero e degli orari di apertura dei punti vendita e aumentando il limite di età per la vendita e la somministrazione di alcolici[495].

La lacuna nelle evidenze

- Sono necessarie evidenze di qualità superiore sui potenziali fattori di confondimento inclusi negli studi che analizzano gli effetti del consumo di alcool.

3c.6 Ambiente salutare

L'inquinamento atmosferico contribuisce al rischio di sviluppare malattie respiratorie e CV[544]. Nell'ambito dell'UE, le fonti principali di polveri sottili sono rappresentate dal traffico veicolare, dalle centrali elettriche e dagli impianti di riscaldamento a gasolio, carbone o legna per uso industriale o domestico. Un terzo della popolazione europea che vive in aree urbane è esposta a livelli di inquinamento che superano gli standard UE di qualità dell'aria. In particolare, i giovani e gli anziani così come i soggetti ad alto rischio CV sono maggiormente suscettibili agli effetti deleteri dell'inquinamento atmosferico sull'apparato cardiocircolatorio.

La Commissione Europea ha deliberato una serie di misure da implementare entro il 2030 intese a controllare le emissioni nocive provenienti dal traffico, dagli impianti energetici e dall'agricoltura. Allo scopo di ridurre l'inquinamento atmosferico, devono essere incoraggiate ulteriori iniziative da parte delle autorità governative nazionali (es. mediante l'attuazione di normative appropriate ed efficaci). Le organizzazioni dei pazienti e gli operatori sanitari rivestono un ruolo essenziale nell'appoggiare iniziative educazionali e politiche e nel sostenere con forza l'appello all'azione da parte delle istituzioni governative[544].

I media possono fornire informazioni al pubblico sulla qualità dell'aria (es. mediante l'implementazione di apposite app) e sul superamento delle soglie di allarme. È necessario informare anche i pazienti sul comportamento da osservare in caso di livelli di inquinamento oltre i valori soglia. Gli incentivi economici, come una riduzione della tassazione sulle macchine elettriche o ibride, possono contribuire a migliorare la qualità dell'aria. La costruzione di nuovi edifici e nuove scuole può essere pianificata in aeree distanti dalle autostrade e dai centri industriali inquinanti.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

4a. DOVE INTERVENIRE A LIVELLO INDIVIDUALE

"Dove" devono essere attuati gli interventi di prevenzione? La risposta è molto semplice: ovunque! La prevenzione delle MCV deve essere perseverata ed attuata a tutti i livelli della società e in tutti i contesti sanitari, destinando maggiori risorse economiche per la prevenzione nell'ambito dell'assistenza sanitaria e per l'attuazione di iniziative volte a migliorare lo stato di salute della comunità. Ciascun medico deve considerare la prevenzione e la promozione di uno stile di vita salutare come parte della propria responsabilità professionale nei confronti di ciascun paziente e deve patrocinare le politiche mirate alla promozione di un corretto stile di vita. Il paziente deve essere messo nella condizione di rivestire un ruolo sempre più attivo (*empowerment*) e deve avere le conoscenze e il supporto necessari affinché possa prendere decisioni informate e sollecitare l'impegno dei gruppi di assistenza sanitaria e della società nel mettere in atto adeguate misure preventive.

4a.1 Contesti e stakeholder clinici

4a.1.1 Prevenzione delle malattie cardiovascolari nell'assistenza primaria

Messaggi chiave

- La prevenzione delle MCV deve coinvolgere tutti i contesti sanitari, compresa l'assistenza primaria.
- Laddove opportuno, gli operatori sanitari devono valutare i fattori di rischio CV ai fini della stima del rischio CV globale di ciascun soggetto.
- I medici di medicina generale e gli infermieri devono lavorare in team così da ottimizzare l'efficacia dell'assistenza multidisciplinare.

Raccomandazione per la prevenzione delle malattie cardiovascolari nell'assistenza primaria

Raccomandazione	Classe[a]	Livello[b]
Nell'ambito dell'assistenza primaria si raccomanda che i MMG e il personale infermieristico e sanitario svolgano attività di prevenzione CV nei pazienti ad alto rischio.	I	C

CV, cardiovascolare; MMG, medico di medicina generale.
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.

Il MMG rappresenta la figura centrale per iniziare, coordinare e fornire un follow-up a lungo termine per la prevenzione delle MCV[538]. Nella maggior parte dei paesi essi svolgono oltre il 90% dei consulti ed assolvono a gran parte dell'assistenza sanitaria pubblica, come l'assistenza preventiva e il monitoraggio delle malattie croniche. Nel caso della prevenzione delle MCV, rivestono un ruolo insostituibile nell'identificare i soggetti a rischio di MCV e nel valutare la loro eleggibilità all'intervento in funzione del loro profilo di rischio. Resta tuttavia irrisolto il problema di come ottenere la massima partecipazione e aderenza, specie nei pazienti ad altissimo rischio.

Come riportato nella sezione 2.2, per la valutazione del rischio si raccomanda di adottare un approccio sistematico, privilegiando quei soggetti che sono di per sé ad elevato rischio (in quanto presentano storia familiare di MCV precoce, o sono ipertesi, ecc.), mentre non è raccomandato lo screening opportunistico dei soggetti con meno di 40 anni senza fattori di rischio CV.

Gli interventi intensivi e strutturati nella pratica della medicina generale contribuiscono a prevenire gli eventi CV ricorrenti, nonché riducono le ospedalizzazioni nei pazienti coronaropatici[545].

Per quanto il successo dell'implementazione delle linee guida sulla prevenzione delle MCV sia in larga misura affidato al MMG, che provvede alla valutazione dei fattori di rischio, all'indicazione degli interventi e all'educazione del paziente, nella pratica della medicina generale spesso non vengono conseguiti gli obiettivi terapeutici. Nell'indagine EUROASPIRE III (braccio di prevenzione primaria), i soggetti sottoposti a trattamento – con farmaci antipertensivi, ipolipemizzanti o antidiabetici - perché considerati ad alto rischio CV presentavano spesso uno stile di vita caratterizzato da persistente abitudine al fumo ed un'elevata prevalenza di obesità generale e centrale, con scarso controllo pressorio, lipidico e glicemico, non raggiungendo nella maggior parte dei casi gli obiettivi definiti dalle linee guida sulla prevenzione[5].

Alcune indagini condotte fra i MMG ed i professionisti sanitari di alcune regioni europee hanno documentato che, per quanto fossero a conoscenza delle linee guida europee sulla prevenzione delle MCV, solamente il 36-75% le metteva in pratica e meno della metà eseguivano una completa valutazione del rischio. L'ostacolo più frequente era rappresentato dalla mancanza di tempo, anche se i MMG hanno addotto fra le motivazioni l'esistenza di troppe linee guida, la definizione di obiettivi non realistici per il controllo dei fattori di rischio, la preferenza ad affidarsi alla propria esperienza e una scarsa conoscenza in merito alla valutazione completa del rischio[546-549]. Le risorse disponibili online, le app per i dispositivi mobili, le linee guida tascabili e le schede riassuntive possono risultare utili per superare tali difficoltà di implementazione.

Alcune evidenze dimostrano che gli infermieri rivestono un ruolo efficace nell'ambito dell'assistenza primaria. In un RCT con randomizzazione per gruppi (*cluster*), che ha coinvolto 6 paia di ospedali e 6 paia di pratiche generali di 6 paesi europei, è stato valutato un programma a gestione infermieristica per la prevenzione primaria. Nel gruppo intervento rispetto al gruppo assegnato all'assistenza convenzionale, una percentuale più elevata di pazienti ad alto rischio ha conseguito gli obiettivi relativi all'adozione di uno stile di vita più sano e ad un controllo più efficace dei fattori di rischio[550].

Nel 2009, in uno studio randomizzato olandese sulla gestione del rischio CV mediante interventi preventivi, ad 1 anno di follow-up nei pazienti inseriti nel programma a gestione infermieristica sono stati riscontrati risultati sovrapponibili a quelli conseguiti nella pratica generalista[551]. Anche in un altro studio clinico condotto negli Stati Uniti (525 pazienti), un programma avanzato coordinato dagli infermieri in collaborazione con gli operatori sanitari della comunità si è dimostrato efficace nel migliorare significativamente i livelli dei fattori di rischio CV (PA, colesterolemia, controllo del DM) in popolazioni di aree metropolitane sotto-servite rispetto alle cure convenzionali intensificate, rivelandosi anche costo-efficace[552].

La lacuna nelle evidenze

- Sono necessari ulteriori studi per definire quale sia la strategia ottimale per migliorare l'implementazione del-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

le linee guida sulla prevenzione delle MCV nella pratica della medicina generale, tenuto conto dell'eterogeneità esistente fra i vari paesi in termini di sistema sanitario e disponibilità di risorse locali.

4a.1.2 In ambito di ricovero ospedaliero per evento acuto

Raccomandazione per gli interventi di prevenzione in ambito di ricovero ospedaliero per evento acuto

Raccomandazione	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
Nei pazienti con MCV che sono andati incontro ad un evento acuto, prima della dimissione ospedaliera si raccomanda di attuare le opportune strategie preventive, quali le modificazioni dello stile di vita, il trattamento dei fattori di rischio e l'ottimizzazione della terapia farmacologica, allo scopo di ridurre il rischio di mortalità e morbilità.	I	A	300,553

MCV, malattia cardiovascolare.
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenze bibliografiche a supporto della raccomandazione.

L'importanza di avviare un adeguato programma di prevenzione prima della dimissione ospedaliera non deve essere sopravvalutata, in quanto di fatto gli interventi preventivi tendono a diminuire anziché aumentare dopo la dimissione, con un calo nel tempo del numero di pazienti appropriatamente trattati o con fattori di rischio adeguatamente controllati[295,554].

Il team preposto all'assistenza per acuti deve sottolineare direttamente al paziente l'importanza delle misure preventive, in quanto se omettessero di farlo lascerebbero intendere che siano trascurabili, così come devono interagire con gli altri operatori sanitari (es. medici e infermieri) per assicurarsi che le strategie preventive messe in atto nel corso dell'ospedalizzazione siano portate avanti e mantenute anche in contesti diversi.

Durante l'ospedalizzazione, il paziente acuto deve ricevere adeguati interventi al fine di perfezionare le strategie preventive, che comprendono una completa valutazione clinica allo scopo di ottimizzare la terapia medica, interventi educativi comportamentali volti a correggere i fattori di rischio e l'indirizzamento ad un programma di RC basato sull'esercizio fisico.

Gli interventi educazionali devono essere incentrati sul paziente, richiedono la piena collaborazione del paziente e degli operatori sanitari e devono essere esaurientemente spiegati; la mobilizzazione precoce ed i programmi di ricondizionamento fisico variano in base alle condizioni cliniche individuali.

4a.1.3 Programmi specializzati di prevenzione

I programmi specializzati di prevenzione, sia che prevedano la RC sia che contemplino interventi preventivi di altro genere, sono indirizzati a tutti i pazienti con MCV o ad alto rischio di eventi CV[562]. Le componenti essenziali e gli obiettivi della RC sono stati standardizzati, mentre la struttura, la durata e la tipologia dei programmi differiscono notevolmente fra i vari paesi, in ragione delle linee guida, degli standard, delle normative e delle regolamentazioni economiche che sono in atto in ciascuno di essi[563].

Raccomandazioni per i programmi specializzati di prevenzione

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
Al fine di migliorare la prognosi, si raccomanda che i pazienti ricoverati per un evento coronarico acuto o sottoposti a rivascolarizzazione o affetti da SC siano inseriti in un programma di RC.	I	A	555,556
Al fine di ridurre il rischio di recidive, nei pazienti stabili con MCV si raccomanda l'attuazione di programmi preventivi mirati all'ottimizzazione della terapia, all'aderenza e al trattamento dei fattori di rischio.	I	B	557-560
Devono essere presi in considerazione metodi per incrementare l'invio e l'adesione ai programmi di RC come suggerimenti elettronici o rimandi automatici, visite di indirizzamento e collegamento, follow-up strutturati da parte di medici, infermieri o terapisti e l'avvio tempestivo del programma dopo la dimissione.	IIa	B	557,558
Allo scopo di attuare gli interventi di prevenzione CV in tutti i contesti sanitari, devono essere presi in considerazione i programmi gestiti dagli infermieri e dagli operatori sanitari.	IIa	B	550-552,561

MCV, malattia cardiovascolare; RC, riabilitazione cardiaca; SC, scompenso cardiaco.
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenze bibliografiche a supporto delle raccomandazioni.

I programmi di RC comprendono l'allenamento fisico, la modifica dei fattori di rischio, l'educazione del paziente e il sostegno psicologico. In una disamina di 6 revisioni sistematiche Cochrane sulla RC (per un totale di 148 RCT e 98 093 soggetti), un programma riabilitativo basato sull'esercizio fisico rivolto a pazienti con SC a rischio moderato-basso o post-infartuati o sottoposti a rivascolarizzazione ha determinato una riduzione delle ospedalizzazioni ed ha migliorato la qualità di vita correlata allo stato di salute rispetto alle cure standard, rivelandosi anche potenzialmente efficace nel ridurre la mortalità a lungo termine[555]. Le attuali revisioni sono tuttavia limitate dal fatto di aver incluso studi condotti prima che fossero disponibili i moderni trattamenti, arruolando differenti tipologie di pazienti e valutando programmi di RC eterogenei; ne consegue pertanto la necessità di ulteriori studi per definire quale sia l'intervento ottimale. Recentemente, una serie di studi di coorte controllati hanno evidenziato un beneficio in termini di sopravvivenza nei pazienti indirizzati ad un programma riabilitativo rispetto a quelli non sottoposti a RC. Risultati maggiormente conclusivi circa i programmi e gli esiti saranno probabilmente forniti da una metanalisi sulla RC nell'era moderna attualmente in corso. Ad oggi, i benefici della RC sembrano derivare dagli effetti fisiologici diretti indotti dall'esercizio fisico e dagli effetti sui fattori di rischio, sul comportamento e sul tono dell'umore[555]. La RC costituisce anche un'opportunità per fornire un supporto sociale e per effettuare lo screening dei fattori di rischio psicosociali.

L'invio e la partecipazione a programmi di RC differiscono notevolmente fra i vari paesi, dove in molti casi non vengono inclusi pazienti instabili, affetti da SC, portatori di dispositivi o con arteriopatia periferica e dove l'indirizzamento e l'aderenza delle donne e dei pazienti anziani o ad alto rischio è ancora subottimale[563,564]. L'invio ai programmi riabilitativi può essere

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

incrementato mediante l'utilizzo di promemoria elettronici e sistemi automatizzati, mentre la partecipazione continuativa dei pazienti può essere migliorata mediante follow-up strutturati gestiti dagli infermieri o dai terapisti e prevedendo l'inizio tempestivo dei programmi subito dopo la dimissione ospedaliera[557,558,565].

I programmi a gestione infermieristica sono efficaci anche nell'attuare interventi preventivi nei pazienti affetti da MCV. Nello studio EUROACTION, un programma incentrato sulla famiglia della durata di 16 settimane si è dimostrato maggiormente efficace dell'assistenza standard nell'adottare le modifiche dello stile di vita in termini di sana alimentazione e aumentati livelli di attività fisica e nel conseguire il controllo dei fattori di rischio tanto nei pazienti quanto nei loro partner[550]. Nello studio RESPONSE (Randomized Evaluation of Secondary Prevention by Outpatient Nurse Specialists), pazienti con SCA sono stati randomizzati alle cure standard o a un programma di prevenzione coordinato dagli infermieri che prevedeva visite ambulatoriali per un periodo di 6 mesi; a distanza di 12 mesi, nei pazienti del gruppo intervento è stato osservato un miglior controllo dei fattori di rischio, una diminuzione delle riospedalizzazioni e degli accessi al pronto soccorso ed un RR di mortalità (stimato con il sistema SCORE) più basso del 17% rispetto al gruppo di controllo[561].

4a.1.4 Modelli riabilitativi alternativi

Messaggio chiave

- I programmi riabilitativi domiciliari con o senza telemonitoraggio sembrano promettenti nell'aumentare la partecipazione e nell'incentivare le modifiche comportamentali.

La RC è stata prevalentemente implementata in ambito ospedaliero o nelle strutture comunitarie ad opera di personale qualificato. I programmi riabilitativi domiciliari sembrano essere potenzialmente efficaci nell'incrementare la partecipazione dei pazienti in quanto consentono una maggiore flessibilità e offrono una maggiore scelta dei servizi. In una revisione sistematica condotta su 12 trial (per un totale di 1978 pazienti) che hanno confrontato un programma riabilitativo domiciliare vs un programma effettuato presso un centro specializzato, non sono state riportate differenze tra i due approcci relativamente agli esiti, all'aderenza ed ai costi, sia a breve termine che a 2 anni[566]. Nella maggior parte degli studi sono stati arruolati pazienti a basso rischio, prevalentemente di sesso maschile, dove i servizi erano auto-gestiti e fornivano il loro supporto saltuariamente, in genere tramite consulenza telefonica. In alcuni pazienti, quindi, la riabilitazione domiciliare può essere un'alternativa, anche se in Europa questo servizio è previsto da un numero relativamente limitato di programmi[563].

4a.1.4.1 Teleriabilitazione

La teleriabilitazione, vale a dire l'uso di tecnologie dell'informazione e della comunicazione elettroniche volte a fornire e supportare l'assistenza clinica in remoto dei pazienti che sono andati incontro ad un evento acuto, è risultata maggiormente efficace delle cure standard nell'indurre l'adozione delle modifiche comportamentali e parimenti efficace ai programmi di RC[557,567]. Il semplice telemonitoraggio, comprensivo della trasmissione telefonica dell'ECG nei pazienti con MCV, si è dimostrato sicuro e accettabile, determinando un miglioramento della capacità funzionale[568]. Recentemente, sono stati condotti anche studi che hanno utilizzato applicazioni per smartphone per il monitoraggio e il rilascio di informazioni e assistenza, evidenziando nei soggetti di giovane età un aumento della partecipazione, dell'aderenza e del completamento del programma riabilitativo[569].

La teleriabilitazione, pertanto, può estendere la partecipazione ai programmi di RC ad un numero superiore di pazienti, consentendone il monitoraggio e fornendo un supporto comportamentale maggiormente individualizzato, ma sono comunque necessari studi randomizzati di ampie dimensioni per confermare tali riscontri.

4a.1.5 Mantenimento delle modifiche dello stile di vita

Per molti pazienti è problematico riuscire a mantenere un comportamento salutare dopo un programma di prevenzione specializzato.

I programmi preventivi specializzati ed i consulti devono adottare un approccio incentrato sul paziente, focalizzato sulle sue priorità e sui suoi obiettivi e nel quale le modifiche dello stile di vita siano perseguibili nel contesto in cui vive. Le modifiche comportamentali che a giudizio del paziente sono particolarmente importanti sono quelle che con maggiore probabilità saranno mantenute nel tempo (v. sezione 3a.1).

In alcuni casi possono rendersi necessari interventi a lungo termine per favorire una stabile adozione delle modifiche comportamentali e, da questo punto di vista, possono essere utili i programmi forniti dalle strutture comunitarie finalizzati al mantenimento degli obiettivi prefissati. Nello studio GOSPEL (Global Secondary Prevention Strategies to Limit Event Recurrence After MI), 3241 pazienti che avevano completato un programma riabilitativo sono stati randomizzati ad un intervento intensivo multifattoriale per 3 anni o all'assistenza convenzionale. Nei pazienti inclusi nel gruppo intervento, che avevano partecipato a sessioni mensili di allenamento e counseling per 6 mesi e successivamente ogni 6 mesi per 3 anni, rispetto ai pazienti assegnati all'assistenza convenzionale è stato evidenziato un miglioramento dei livelli di attività fisica, delle abitudini dietetiche e della colesterolemia che si è mantenuto per l'intera durata dello studio. Rispetto all'assistenza convenzionale, l'intervento intensivo ha inoltre comportato una riduzione dell'incidenza di alcuni endpoint combinati, nello specifico una del riduzione del 33% per mortalità CV, IM non fatale e ictus, del 36% per mortalità cardiaca e IM non fatale e del 48% per IM non fatale[570].

Le lacune nelle evidenze

- Resta da definire quale sia il programma di RC ottimale nell'era della cardiologia moderna e quali siano i benefici incrementali delle singole componenti del programma riabilitativo, in particolar modo nei pazienti che vivono in aree sotto-servite.
- Sono necessari modelli d RC alternativi e costo-efficaci in grado di garantire la partecipazione a livello mondiale, inclusi i paesi a basso e medio reddito.

4a.2 Come monitorare gli interventi preventivi

Messaggio chiave

- Le misure di performance della prevenzione delle MCV possono servire a velocizzare la trasposizione appropriata dell'evidenza scientifica nella pratica clinica.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

Raccomandazione per monitorare gli interventi preventivi

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Può essere preso in considerazione il monitoraggio sistematico sia del processo di erogazione delle attività di prevenzione CV sia degli esiti.	IIb	C

CV, cardiovascolare.
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.

Le potenziali misure di performance sono rappresentate da alcuni processi assistenziali contraddistinti nelle linee guida da una classe di raccomandazione I, che identifica le procedure ed i trattamenti raccomandati, o da una classe di raccomandazione III, che identifica le procedure ed i trattamenti non raccomandati.

La definizione degli standard di performance implica l'identificazione di una serie di misure relative ad una specifica popolazione di pazienti osservata per un determinato periodo di tempo. Pertanto, tali misure di performance sono mirate ad ogni medico o professionista sanitario che nella pratica della loro attività vedono soggetti adulti (di età ≥18 anni) a rischio di MCV. La Tabella 18 riporta alcuni esempi di misure di performance nel contesto della prevenzione CV. I dettagli di ciascuna misura di performance, come il numeratore, il denominatore, il periodo di valutazione, il metodo di rilevazione e la fonte dei dati, devono essere elaborati a livello locale. Per tutti gli standard è raccomandato un obiettivo ottimale del 100% ma, qualora non perseguibile, può essere definito localmente un obiettivo *ad interim*.

Tabella 18. Misure di performance della prevenzione cardiovascolare.

- Soggetti identificati come fumatori che hanno ricevuto interventi per la cessazione del fumo.
- Soggetti nei quali era stato documentato uno stile di vita sedentario che hanno ricevuto consigli per aumentare l'attività fisica.
- Soggetti nei quali erano state documentate abitudini dietetiche/alimentari non salutari che hanno ricevuto consigli su una corretta alimentazione.
- Soggetti nei quali era stato documentato un peso corporeo e un BMI e/o circonferenza vita oltre i limiti di normalità che hanno ricevuto consigli sul controllo del peso.
- Soggetti di età >40 anni nei quali è stata effettuata almeno una determinazione del profilo lipidico negli ultimi 5 anni.
- Pazienti di età <60 anni con ipertensione arteriosa (senza DM) nei quali sono stati rilevati valori pressori <140/90 mmHg all'ultima visita.
- Pazienti diabetici nei quali sono stati rilevati valori di HbA1c <7.0% (<53 mmol/mol) all'ultima visita.
- Pazienti con evento/diagnosi certificati che sono stati indirizzati ad un programma di RC in regime di ricovero o ambulatoriale prima della dimissione.

BMI, indice di massa corporea; DM, diabete mellito; HbA1c, emoglobina glicata; RC, riabilitazione cardiaca.

4b. DOVE INTERVENIRE A LIVELLO DI POPOLAZIONE

Messaggio chiave

- Le organizzazioni governative e non governative, come le fondazioni per il cuore o altre organizzazioni impegnate nella tutela della salute, possono esercitare un forte impatto nel promuovere uno stile di vita sano e ambienti salutari nel contesto della prevenzione CV.

4b.1 Autorità governative e sanità pubblica

Le raccomandazioni per gli interventi di popolazione mirati alla promozione della salute CV sono riportate nella sezione 3c. Le strategie preventive volte a contrastare comportamenti dietetici non salutari, l'abitudine al fumo e l'inattività fisica devono necessariamente essere intraprese a più livelli, ognuno dei quali implica il coinvolgimento e la responsabilità di diversi gruppi di *stakeholder*[495]:

- a livello internazionale – OMS, Organizzazione Mondiale del Commercio, UE;
- a livello nazionale – dipartimenti governativi, autorità sanitarie, agenzie di tutela della salute, associazioni dei consumatori, ONG sanitarie, industria;
- a livello regionale e locale: dipartimenti governativi locali, comunità, scuole, luoghi di lavoro, professionisti sanitari, approvvigionatori, rivenditori al dettaglio, ONG.

A livello europeo così come a livello delle autorità governative nazionali devono essere elaborate delle normative inerenti, ad esempio, la composizione nutrizionale degli alimenti, l'etichettatura nutrizionale, le politiche e gli ambienti senza fumo e le restrizioni alla commercializzazione di alimenti non salutari, di bevande alcoliche e di prodotti del tabacco, nonché devono essere sponsorizzati ambienti che inducano a praticare quotidianamente l'attività fisica. Devono altresì essere implementate politiche atte a ridurre l'inquinamento ambientale. Ad entrambi i livelli, possono essere utilizzati strumenti di natura economica, come la tassazione o i sussidi, al fine di sostenere le strategie mirate all'educazione alimentare e nutrizionale, alla cessazione del fumo e alla repressione dell'abuso di alcool. Garantire la disponibilità e l'accesso alle opportunità di praticare attività fisica e di adottare una corretta alimentazione non è necessariamente responsabilità esclusiva delle autorità governative, ma bensì deve prevedere l'impegno congiunto dei governi con l'industria e le imprese commerciali. Le autorità sanitarie devono monitorare i miglioramenti e, qualora gli interventi volontari perpetrati dall'industria dovessero rivelarsi inadeguati, dovranno obbligatoriamente intervenire le autorità governative.

4b.2 Organizzazioni non governative

Le ONG rappresentano una delle parti interessate che rivestono un ruolo rilevante, potendosi fare promotrici dello sviluppo e della difesa di politiche di sanità pubblica, oltre ad essere dei validi partner degli operatori sanitari nel promuovere la prevenzione CV.

Alcune ONG con sede a Bruxelles sono impegnate nel migliorare la salute CV della popolazione e dei pazienti, fra cui l'EHN, società di professionisti medici e della salute (ESC, European Chronic Disease Alliace [ECDA)] ed associazioni dei consumatori (Bureau Européen des Unions de Consommateurs [BEUC]).

Le associazioni dei pazienti coronaropatici danno l'opportunità ai propri iscritti di ricevere il sostegno dai loro pari, nonché forniscono materiale informativo sotto forma di opuscoli e spazi web e promuovono i programmi di RC.

Gli *stakeholder* come le ONG ed i professionisti sanitari (es. cardiologi, internisti e MMG) sono responsabili della

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

pianificazione e del monitoraggio degli interventi e possono promuovere campagne dei mass media a tutela della salute.

Sono numerosi gli attori che possono ricoprire un ruolo nell'incentivare la creazione di ambienti salutari che favoriscano una vita attiva, soprattutto nelle scuole, nei luoghi di lavoro e nella comunità: insegnanti; associazioni dei genitori, dei lavoratori e sindacali; approvvigionatori; club sportivi e centri benessere; organizzazioni promotrici di attività come andare in bicicletta, camminare e utilizzare il trasporto pubblico o organizzazioni coinvolte nella progettazione degli spazi urbani e della mobilità. Un esempio è dato dal progetto EPODE mirato a ridurre l'obesità infantile[502].

5. COSA FARE E COSA NON FARE: MESSAGGI DALLE LINEE GUIDA

	Classe[a]	Livello[b]
Raccomandazioni per la valutazione del rischio CV		
La valutazione sistematica del rischio CV è raccomandata nei soggetti ad aumentato rischio CV, vale a dire con storia familiare di MCV precoce, iperlipidemia familiare, fattori di rischio CV maggiori (quali abitudine al fumo, PA elevata, DM o elevati livelli lipidici) o comorbilità che comportano un aumento del rischio CV.	I	C
Si raccomanda di ripetere la valutazione del rischio CV ogni 5 anni o più frequentemente nei soggetti con livelli di rischio prossimi alla soglia di trattamento.	I	C
La valutazione sistematica del rischio CV non è raccomandata negli uomini di età <40 anni e nelle donne di età <50 anni senza fattori di rischio CV noti.	III	C
Raccomandazioni su come stimare il rischio CV		
La stima del rischio CV globale mediante l'utilizzo di un sistema di valutazione del rischio come quello SCORE* è raccomandata nei soggetti adulti di età >40 anni, a meno che non siano già di per sé ad *alto* o *altissimo rischio* per la presenza di MCV accertata, DM (>40 anni), patologia renale o elevati livelli dei singoli fattori di rischio.	I	c
La valutazione routinaria dei biomarcatori circolanti o urinari non è raccomandata per migliorare la stratificazione del rischio CV.	III	B
Per la valutazione del rischio CV non è raccomandato lo screening con ultrasonografia carotidea per la misurazione dello spessore medio-intimale.	III	A
Raccomandazioni su come intervenire		
Per gli adulti sani di qualsiasi età si raccomanda di praticare almeno 150 min alla settimana di attività fisica aerobica di moderata intensità o 75 min alla settimana di attività fisica aerobica vigorosa o una combinazione equivalente delle due.	I	A
L'attività fisica è raccomandata nei soggetti a basso rischio senza necessità di ulteriori valutazioni.	I	C
Si raccomanda di identificare i fumatori e di fornire loro ripetuti consigli sulla cessazione del fumo, offrendo assistenza mediante pianificazione del follow-up, terapia sostitutiva della nicotina, vareniclina e bupropione da soli o in associazione.	I	A
Si raccomanda una sana alimentazione, in quanto costituisce la pietra miliare per la prevenzione delle MCV in tutti i soggetti.	I	B
Per i soggetti con peso corporeo ideale si raccomanda di mantenere tale condizione. Per i soggetti in sovrappeso od obesi si raccomanda di conseguire un peso corporeo ideale (o una riduzione del peso).	I	A
Nei pazienti a rischio CV MOLTO ELEVATO, si raccomanda di perseguire valori target di C-LDL <1.8 mmol/l (<70 mg/dl) o una riduzione ≥50% se i livelli basali sono compresi tra 1.8 e 3.5 mmol/l (70 e 135 mg/dl). Nei pazienti a rischio CV ELEVATO, si raccomanda di perseguire valori target di C-LDL <2.6 mmol/l (<100 mg/dl) o una riduzione ≥50% se i livelli basali sono compresi tra 2.6 e 5.1 mmol/l (100 e 200 mg/dl).	I	B
In tutti i pazienti ipertesi in trattamento di età <60 anni sono raccomandati valori di PAS <140 mmHg e di PAD <90 mmHg. Nei pazienti di età >60 anni con PAS ≥160 mmHg si raccomanda di ridurre la PAS a valori compresi tra 150 e 140 mmHg. Nei pazienti di età >80 anni e con una PAS iniziale ≥160 mmHg si raccomanda di ridurre la PAS a valori compresi tra 150 e 140 mmHg, a fronte di buone condizioni fisiche e mentali.	I	B
Nei pazienti con DM di tipo 2 sono raccomandati valori pressori target <140/85 mmHg ma in pazienti selezionati (es. di giovane età ad alto rischio di determinate complicanze) sono raccomandati obiettivi pressori <130/80 mmHg allo scopo di ridurre ulteriormente il rischio di ictus, retinopatia e albuminuria.	I	B
Nei pazienti con DM di tipo 1 sono raccomandati valori pressori target <130/80 mmHg.	I	B
Il trattamento farmacologico è raccomandato nei pazienti con ipertensione di grado 3 indipendentemente dal rischio CV, così come in quelli con ipertensione di grado 1 o 2 a rischio CV molto elevato.	I	B
Tutte le principali classi di farmaci antipertensivi (cioè diuretici, ACE-inibitori, calcioantagonisti, ARB e betabloccanti) non presentano differenze significative nella loro capacità di ridurre efficacemente la PA e sono quindi raccomandati.	I	A
Nei pazienti ipertesi affetti da DM sono raccomandati gli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone, specie in presenza di proteinuria o microalbuminuria.	I	B
I betabloccanti ed i diuretici tiazidici non sono raccomandati nei pazienti ipertesi che presentano multipli fattori di rischio metabolici a causa dell'aumentato rischio di DM.	III	B
Nella maggior parte delle donne adulte con DM di tipo 1 o 2 non in stato di gravidanza, si raccomandano valori target di HbA1c <7.0% (<53 mmol/mol) ai fini della riduzione del rischio di MCV e di complicanze microvascolari.	I	A
La metformina è raccomandata quale terapia di prima scelta, a meno che non sussistano fattori di intolleranza o controindicazioni, previa valutazione della funzionalità renale.	I	B

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.21.5 Fri, 03 May 2024, 03:15:41

(segue)

	Classe[a]	Livello[b]
La terapia ipolipemizzante (soprattutto con statine) è raccomandata per ridurre il rischio CV nei pazienti di età >40 anni affetti da DM sia di tipo 1 che di tipo 2.	I	A
La terapia antiaggregante piastrinica non è raccomandata nei soggetti senza MCV in ragione dell'aumentato rischio di sanguinamenti maggiori.	III	B
Raccomandazioni per conseguire l'aderenza alla terapia e uno stile di vita sano		
Si raccomanda di semplificare quanto più possibile il regime terapeutico, con un costante monitoraggio e feedback del paziente. In caso di persistente non aderenza si raccomanda di attuare interventi comportamentali combinati o multisessione.	I	A
Si raccomanda al personale sanitario e agli operatori sanitari di dare l'esempio non fumando e non facendo uso di prodotti del tabacco quando sono al lavoro.	I	A
Raccomandazioni per l'implementazione della prevenzione delle MCV		
Nell'ambito dell'assistenza primaria si raccomanda che i MMG e il personale infermieristico e sanitario svolgano attività di prevenzione CV nei pazienti ad alto rischio.	I	C
Nei pazienti con MCV che sono andati incontro ad un evento acuto, prima della dimissione ospedaliera si raccomanda di attuare le opportune strategie preventive, quali le modificazioni dello stile di vita, il trattamento dei fattori di rischio e l'ottimizzazione della terapia farmacologica, allo scopo di ridurre il rischio di mortalità e morbilità.	I	A
Si raccomanda che i pazienti ricoverati per un evento coronarico acuto o che devono essere sottoposti a rivascolarizzazione o affetti da SC siano inseriti in un programma di RC.	I	A

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina II; C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; CV, cardiovascolare; DM, diabete mellito; HbA1c, emoglobina glicata; MCV, malattia cardiovascolare; MMG, medico di medicina generale; PA, pressione arteriosa; PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica; RC, riabilitazione cardiaca; SC, scompenso cardiaco; SCORE, Systematic Coronary Risk Estimation.
[a]classe della raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
**ndr:* in Italia CUORE.

6. APPENDICE

7. BIBLIOGRAFIA

8. ADDENDA ONLINE

Per l'appendice, la bibliografia e l'Addenda online si rimanda al documento originale: https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehw106.