- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

Linee guida ESC 2021 per la prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica

elaborate dalla Task Force per la prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica costituita da rappresentanti della Società Europea di Cardiologia e di 12 società medico-scientifiche

con il contributo straordinario dell'Associazione Europea di Cardiologia Preventiva (EAPC)

Membri della Task Force

Frank L.J. Visseren (Presidente) (Olanda), François Mach (Presidente) (Svizzera), Yvo M. Smulders (Coordinatore) (Olanda), David Carballo (Coordinatore) (Svizzera), Konstantinos C. Koskinas (Svizzera), Maria Bäck (Svezia), Athanase Benetos (Francia), Alessandro Biffi (Italia), José-Manuel Boavida (Portogallo), Davide Capodanno (Italia), Bernard Cosyns (Belgio), Carolyn Crawford (Irlanda del Nord), Constantinos H. Davos (Grecia), Ileana Desormais (Francia), Emanuele Di Angelantonio (UK), Oscar H. Franco (Svizzera), Sigrun Halvorsen (Norvegia), F.D. Richard Hobbs (UK), Monika Hollander (Olanda), Ewa A. Jankowska (Polonia), Matthias Michal (Germania), Simona Sacco (Italia), Naveed Sattar (UK), Lale Tokgozoglu (Turchia), Serena Tonstad (Norvegia), Konstantinos P. Tsioufis (Grecia), Ineke van Dis (Olanda), Isabelle C. van Gelder (Olanda), Christoph Wanner (Germania), Bryan Williams (UK), ESC Scientific Document Group

Revisori del Documento

Guy De Backer (Coordinatore CPG) (Belgio), Vera Regitz-Zagrosek (Coordinatore CPG) (Germania), Anne Hege Aamodt (Norvegia), Magdy Abdelhamid (Egitto), Victor Aboyans (Francia), Christian Albus (Germania), Riccardo Asteggiano (Italia), Magnus Bäack (Svezia), Michael A. Borger (Germania), Carlos Brotons (Spagna), Jelena Čelutkienė (Lituania), Renata Cifkova (Repubblica Ceca), Maja Cikes (Croazia), Francesco Cosentino (Italia), Nikolaos Dagres (Germania), Tine De Backer (Belgio), Dirk De Bacquer (Belgio), Victoria Delgado (Olanda), Hester Den Ruijter (Olanda), Paul Dendale (Belgio), Heinz Drexel (Austria), Volkmar Falk (Germania), Laurent Fauchier (Francia), Brian A. Ference (UK), Jean Ferrières (Francia), Marc Ferrini (Francia), Miles Fisher (UK), Danilo Fliser (Germania), Zlatko Fras (Slovenia), Dan Gaita (Romania), Simona Giampaoli (Italia), Stephan Gielen (Germania), Ian Graham (Irlanda), Catriona Jennings (Irlanda), Torben Jorgensen (Danimarca), Alexandra Kautzky-Willer (Austria), Maryam Kavousi (Olanda), Wolfgang Koenig (Germania), Aleksandra Konradi (Russia), Dipak Kotecha (UK), Ulf Landmesser (Germania), Maddalena Lettino (Italia), Basil S. Lewis (Israele), Aleš Linhart (Repubblica Ceca), Maja-Lisa Løchen (Norvegia), Konstantinos Makrilakis (Grecia), Giuseppe Mancia (Italia), Pedro Marques-Vidal (Svizzera), John William McEvoy (Irlanda), Paul McGreavy (UK), Bela Merkely (Ungheria), Lis Neubeck (UK), Jens Cosedis Nielsen (Danimarca), Joep Perk (Svezia), Steffen E. Petersen (UK), Anna Sonia Petronio (Italia), Massimo Piepoli (Italia), Nana Goar Pogosova (Russia), Eva Irene Bossano Prescott (Danimarca), Kausik K. Ray (UK), Zeljko Reiner (Croazia), Dimitrios J. Richter (Grecia), Lars Rydén (Svezia), Evgeny Shlyakhto (Russia), Marta Sitges (Spagna), Miguel Sousa-Uva (Portogallo), Isabella Sudano (Svizzera), Monica Tiberi (Italia), Rhian M. Touyz (UK), Andrea Ungar (Italia), W.M. Monique Verschuren (Olanda), Olov Wiklund (Svezia), David Wood (UK/Irlanda), Jose Luis Zamorano (Spagna)

G Ital Cardiol 2022;23(6 Suppl 1):e3-e115

Parole chiave. Alimentazione; Approccio graduale; Beneficio lifetime; Cambiamento climatico; Diabete; Fattori psicosociali; Fumo; Gestione del rischio; Inquinamento atmosferico; Linee guida; Lipidi; Personalizzato; Popolazione; Pressione arteriosa; Prevenzione; Processo decisionale condiviso; Rischio lifetime; Stile di vita salutare; Stima del rischio.

© 2021 ESC – Tutti i diritti riservati

Tradotto da: 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2021;42:3227-337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484

Organismi ESC che hanno partecipato alla stesura di questo documento:
Associazioni: Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).
Comitati: Council on Valvular Heart Disease.
Gruppi di Lavoro: Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Atherosclerosis and Vascular Biology, Cardiovascular Pharmacotherapy.
Forum dei Pazienti

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

1. Prefazione....6
2. Introduzione....7
2.1 Definizione e razionale....7
2.2 Elaborazione....9
2.3 Costo-efficacia....9
2.4 Quali sono le novità?....9
3. Fattori di rischio e condizioni cliniche....9
3.1 Le popolazioni target per la valutazione del rischio di malattia cardiovascolare....9
3.2 Fattori di rischio e classificazione del rischio....9
3.2.1 Fattori di rischio....9
3.2.1.1 Colesterolo....9
3.2.1.2 Pressione arteriosa....16
3.2.1.3 Fumo....16
3.2.1.4 Diabete mellito....16
3.2.1.5 Adiposità....17
3.2.2 Sesso e genere e loro impatto sulla salute....17
3.2.3 Classificazione del rischio di malattia cardiovascolare....17
3.2.3.1 Approccio graduale al trattamento dei fattori di rischio e all'intensificazione del trattamento....17
3.2.3.2 Stima del rischio nei soggetti apparentemente sani....20
3.2.3.3 Trasposizione del rischio di malattia cardiovascolare in soglie di trattamento....25
3.2.3.4 Stima del rischio e trattamento dei fattori di rischio in soggetti apparentemente sani di età 50-69 anni....26
3.2.3.5 Stima del rischio e trattamento dei fattori di rischio in soggetti apparentemente sani di età ≥70 anni....26
3.2.3.6 Stima del rischio e trattamento dei fattori di rischio in soggetti apparentemente sani di età <50 anni....27
3.2.3.7 Stima del rischio e trattamento dei fattori di rischio nei pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata....29
3.2.3.8 Stima del rischio e trattamento dei fattori di rischio nei pazienti con diabete mellito di tipo 2....30
3.2.3.9 Stima del rischio e trattamento dei fattori di rischio nei soggetti con diabete mellito di tipo 1....32
3.2.4 Comunicazione del rischio di malattia cardiovascolare....32
3.3 Potenziali modificatori del rischio....33
3.3.1 Fattori psicosociali....34
3.3.2 Etnia....34
3.3.3 Imaging....35
3.3.3.1 Calcio coronarico....35
3.3.3.2 Angio-tomografia computerizzata con mezzo di contrasto....35
3.3.3.3 Ultrasonografia carotidea....35
3.3.3.4 Rigidità arteriosa....35
3.3.3.5 Indice caviglia-braccio....35
3.3.3.6 Ecocardiografia....35
3.3.4 Fragilità....35
3.3.5 Storia familiare....36
3.3.6 Genetica....36
3.3.7 Determinanti socioeconomici....36
3.3.8 Esposizione a fattori ambientali....36
3.3.9 Biomarcatori circolanti e urinari....37
3.3.10 Composizione corporea....38
3.3.10.1 Quale indice di obesità è il miglior fattore predittivo di rischio cardiovascolare?....38
3.3.10.2 Riclassificazione del rischio....38
3.3.10.3 Valutazione dei fattori di rischio e del rischio per malattia cardiovascolare nei soggetti obesi....38
3.4 Condizioni cliniche....38
3.4.1 Insufficienza renale cronica....38
3.4.2 Fibrillazione atriale....39
3.4.3 Scompenso cardiaco....40
3.4.4 Cancro....40
3.4.4.1 Diagnosi e screening....40
3.4.4.2 Prevenzione della cardiotossicità e fattori di rischio cardiovascolare....40
3.4.5 Broncopneumopatia cronica ostruttiva....41
3.4.6 Stati infiammatori....42
3.4.7 Infezioni (virus dell'immunodeficienza umana, stato influenzale, periodontite)....42
3.4.8 Emicrania....42
3.4.9 Disturbi del sonno e apnee ostruttive del sonno....42
3.4.10 Disturbi mentali....43
3.4.11 Steatosi epatica non alcolica....43
3.4.12 Condizioni sesso-specifiche....43
3.4.12.1 Condizioni di natura ostetrica....43
3.4.12.2 Condizioni di natura non ostetrica....43
3.4.12.3 Disfunzione erettile....43
4. Fattori di rischio e interventi a livello individuale....44
4.1 Raccomandazioni relative al trattamento: classi, livelli e libertà di scelta....44
4.2 Ottimizzazione della gestione del rischio cardiovascolare....44
4.2.1 Obiettivi della comunicazione medico-paziente....44
4.2.2 Come incentivare la motivazione....44
4.2.3 Ottimizzazione dell'aderenza alla terapia farmacologica....44
4.2.4 Obiettivi terapeutici....45
4.3 Ottimizzazione dello stile di vita....46
4.3.1 Attività fisica ed esercizio....46
4.3.1.1 Prescrizione dell'attività fisica....46
4.3.1.2 Attività fisica aerobica....46
4.3.1.3 Attività fisica di resistenza....47
4.3.1.4 Sedentarietà....47
4.3.2 Alimentazione e consumo di alcool....47
4.3.2.1 Acidi grassi....47
4.3.2.2 Minerali e vitamine....48
4.3.2.3 Fibre....48
4.3.2.4 Particolari alimenti e gruppi di alimenti....48
4.3.2.4.1 Frutta, verdura e legumi....48
4.3.2.4.2 Noci....48
4.3.2.4.3 Carne....49
4.3.2.4.4 Pesce e supplementazioni di olio di pesce....49
4.3.2.4.5 Bevande alcoliche....49
4.3.2.4.6 Bevande analcoliche e zuccherate....50
4.3.2.4.7 Caffè....50
4.3.2.4.8 Alimenti funzionali....50
4.3.2.4.9 Modelli alimentari....50
4.3.3 Peso e composizione corporea....50
4.3.3.1 Obiettivi terapeutici e modalità del trattamento....50
4.3.3.2 Diete per perdere peso....50
4.4 Assistenza sanitaria mentale e interventi psicosociali....51
4.5 Interventi per la cessazione del fumo....52
4.5.1 Cessazione del fumo....52
4.5.2 Trattamenti farmacologici basati sull'evidenza....52
4.5.2.1 Sigarette elettroniche....54
4.6 Profilo lipidico....54
4.6.1 Misurazione dei livelli lipidici e di lipoproteine....54
4.6.1.1 Misurazione a digiuno vs non a digiuno....54
4.6.1.2 Misurazione del colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità....54
4.6.1.3 Colesterolo non legato alle lipoproteine ad alta densità....54
4.6.1.4 Apolipoproteina B....54
4.6.2 Definizione degli obiettivi lipidici....55
4.6.2.1 Obiettivi di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità....55
4.6.2.2 Lipoproteine ricche in trigliceridi e relativi remnant....55
4.6.2.3 Colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità....55
4.6.3 Strategie per il controllo delle dislipidemie....55
4.6.3.1 Strategie per il controllo del colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità....55
4.6.3.1.1 Alimentazione e modifiche dello stile di vita....55
4.6.3.1.2 Farmaci per il trattamento delle dislipidemie....57
4.6.3.1.3 Statine....58
4.6.3.1.3.1 Effetti avversi, interazioni e aderenza alla terapia con statine....58
4.6.3.1.4 Inibitori dell'assorbimento del colesterolo (ezetimibe)....58
4.6.3.1.5 Inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9....58
4.6.3.2 Strategie per il controllo dei livelli plasmatici di trigliceridi....59
4.6.3.2.1 Fibrati....59
4.6.4 Particolari categorie di soggetti....59
4.6.4.1 Donne....59
4.6.4.2 Pazienti anziani (età ≥70 anni)....59
4.6.4.3 Diabete mellito....60
4.6.4.4 Insufficienza renale cronica....60
4.6.4.5 Ipercolesterolemia familiare....60
4.7 Pressione arteriosa....61
4.7.1 Definizione e classificazione dell'ipertensione arteriosa....62
4.7.2 Misurazione della pressione arteriosa....62
4.7.2.1 Misurazione della pressione arteriosa clinica....62
4.7.2.2 Misurazione della pressione arteriosa clinica senza la presenza di personale sanitario ("unattended")....62
4.7.2.3 Monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa....62

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

4.7.2.4 Monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa 62
4.7.3 Screening e diagnosi di ipertensione arteriosa....63
4.7.3.1 Ipertensione da camice bianco e ipertensione mascherata 63
4.7.4 Valutazione clinica e stratificazione del rischio nei pazienti ipertesi....63
4.7.5 Trattamento dell'ipertensione arteriosa 65
4.7.5.1 Interventi sullo stile di vita per ridurre i valori pressori e/o il rischio cardiovascolare 65
4.7.5.2 Quando iniziare il trattamento farmacologico....65
4.7.5.3 Target pressori del trattamento 65
4.7.5.3.1 Target pressori al monitoraggio ambulatorio o domiciliare....65
4.7.5.4 Trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa 67
4.7.6 Ipertensione resistente....68
4.7.7 Gestione dell'ipertensione nelle donne 68
4.7.8 Durata del trattamento e follow-up 68
4.8 Diabete mellito....68
4.8.1 Concetti fondamentali sui fattori di rischio e nuovi paradigmi 68
4.8.1.1 Interventi sullo stile di vita....68
4.8.1.2 Controllo glicemico....69
4.8.1.3 Benefici cardiovascolari delle nuove classi di farmaci antidiabetici....70
4.8.2 Diabete mellito di tipo 1 71
4.9 Terapia antitrombotica....71
4.9.1 Terapia antitrombotica nei soggetti senza malattia aterosclerotica....71
4.9.2 Terapia antitrombotica nei soggetti con malattia aterosclerotica accertata....71
4.9.3 Inibitori di pompa protonica 72
4.10 Terapia antinfiammatoria 72
4.11 Programmi di prevenzione e riabilitazione cardiaca 72
5. Politiche di intervento a livello di popolazione 73
5.1 Approccio a livello di popolazione per la prevenzione delle malattie cardiovascolari 73
5.2 Interventi mirati a specifici fattori di rischio a livello di popolazione 74
5.2.1 Attività fisica....74
5.2.2 Alimentazione 74
5.2.3 Abitudine al fumo e uso di altri prodotti del tabacco....74
5.2.4 Consumo di alcool 74
5.3 Ambiente, inquinamento atmosferico e cambiamento climatico....74
5.3.1 Cambiamento climatico....75
6. Gestione del rischio di specifiche malattie cardiovascolari 75
6.1 Malattia coronarica....75
6.2 Scompenso cardiaco....76
6.3 Malattie cerebrovascolari 77
6.4 Arteriopatia degli arti inferiori....78
6.5 Insufficienza renale cronica....79
6.6 Fibrillazione atriale....80
6.7 Multimorbilità....80
7. Messaggi chiave....81
8. Le lacune nelle evidenze....84
9. "Cosa fare" e "cosa non fare": messaggi dalle linee guida 87
10. Indicatori di qualità 93
11. Materiale supplementare 93
Bibliografia 93

ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

ABI	indice caviglia-braccio
ABPM	monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACE	enzima di conversione dell'angiotensina
ACR	rapporto albumina/creatinina
ADA	American Diabetes Association
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation
apo-B	apolipoproteina B
ARB	antagonista recettoriale dell'angiotensina
ARNI	inibitore del recettore dell'angiotensina e della neprilisina
ASCEND	A Study of Cardiovascular Events in Diabetes
ASCVD	malattia cardiovascolare aterosclerotica
BMI	indice di massa corporea
BPCO	broncopneumopatia cronica ostruttiva
CAC	calcio coronarico
CAD	malattia coronarica
CANTOS	Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study
CCB	calcio-antagonista
CCTA	angio-tomografia computerizzata con mezzo di contrasto
CHD	cardiopatia
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
C-non-HDL	colesterolo non legato alle lipoproteine ad alta densità
COLCOT	Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial
CPG	Comitato per le Linee Guida di Pratica Clinica
C-HDL	colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità
C-LDL	colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità
COMPASS	Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies
CV	cardiovascolare
DAPA-CKD	Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease
DAPT	duplice terapia antiaggregante piastrinica
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DE	disfunzione erettile
DM	diabete mellito
EAPC	Associazione Europea di Cardiologia Preventiva
EAS	European Atherosclerosis Society
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EBCR	riabilitazione cardiaca basata sull'esercizio fisico
ECG	elettrocardiogramma
eGFR	velocità di filtrazione glomerulare stimata
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
ESC	Società Europea di Cardiologia
ESH	European Society of Hypertension
ESVS	Società Europea di Chirurgia Vascolare
EUROASPIRE	European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events
EXPERT	EXercise Prescription in Everyday practice & Rehabilitation Training
FA	fibrillazione atriale
FEV_1	volume espiratorio forzato in 1 secondo
FEVS	frazione di eiezione ventricolare sinistra
FH	ipercolesterolemia familiare
GLP-1RA	agonisti recettoriali del glucagon-like petide-1
GFR	velocità di filtrazione glomerulare
HbA1c	emoglobina glicata
HBPM	monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa
HFpEF	scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata
HFrEF	scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta
HIV	virus dell'immunodeficienza umana
HMOD	danno d'organo mediato dall'ipertensione
HR	hazard ratio
IC	intervallo di confidenza
IL	interleuchina
IMA	infarto miocardico acuto
IMPROVE-IT	Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial
IMT	spessore medio-intimale
INVEST	International VErapamil-SR/Trandolapril STudy
IQ	indicatore di qualità
IRC	insufficienza renale cronica
LEAD	arteriopatia degli arti inferiori
LIFE-CVD	LIFEtime-perspective CardioVascular Disease
LoDoCo2	Low-Dose Colchicine 2
MACE	eventi cardiovascolari avversi maggiori
MCV	malattia cardiovascolare
MET	equivalente metabolico
MRA	antagonista del recettore dei mineralcorticoidi
NAFLD	steatosi epatica non alcolica
NRT	terapia sostitutiva della nicotina
OARS	Open-ended questions, Affirmation, Reflective listening, and Summarising
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
OR	odds ratio
OSA	apnea ostruttiva del sonno
PA	pressione arteriosa
PAD	arteriopatia periferica/pressione arteriosa diastolica
PAP	pressione positiva delle vie aeree
PCI	procedura coronarica percutanea
PCSK9	proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9
PM	particolato atmosferico
PUFA	acidi grassi polinsaturi
RAAS	sistema renina-angiotensina-aldosterone
RC	riabilitazione cardiaca
RCT	studio randomizzato controllato
REDUCE-IT	Reduction of Cardiovascular Events con Icosapent Ethyl-Intervention Trial
REWIND	Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes
RR	rischio relativo

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

SAVOR-TIMI 53	Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction 53
SC	scompenso cardiaco
SCA	sindrome coronarica acuta
SCC	sindrome coronarica cronica
SCOT-HEART	Scottish Computed Tomography of the Heart
SGLT2	co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2
SHARP	Study of Heart and Renal Protection
SMART	Secondary Manifestations of Arterial Disease
SMART	Specific, Measurable, Achievable, Realistic, Timely
SCORE2	Systematic Coronary Risk Estimation 2
SCORE2-OP	Systematic Coronary Risk Estimation 2- Older Persons
SPRINT	Systolic Blood Pressure Intervention Trial
SSRI	inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina
STAREE	STAtin Therapy for Reducing Events in the Elderly
STRENGTH	Long-Term Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk with Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia
SUPRIM	Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project
SWITCHD	Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease
TIA	attacco ischemico transitorio
TOD	danno d'organo
UKPDS	UK Prospective Diabetes Study
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial
VITAL	Vitamin D and Omega-3 Trial

1. PREFAZIONE

Le linee guida hanno l'obiettivo di riassumere e valutare le evidenze disponibili al fine di coadiuvare i professionisti sanitari nella scelta della migliore strategia gestionale per ciascun paziente affetto da una determinata patologia. Le linee guida e le raccomandazioni mirano a facilitare le decisioni del professionista sanitario nella sua pratica clinica quotidiana, anche se il giudizio finale spetta comunque al medico curante dopo aver consultato il paziente e il caregiver.

Negli ultimi anni la Società Europea di Cardiologia (ESC), così come diverse organizzazioni e società scientifiche, hanno emanato numerose linee guida. In considerazione del loro impatto sulla pratica clinica, sono stati definiti alcuni criteri di qualità per la realizzazione delle linee guida affinché ogni decisione risultasse trasparente a quanti ne usufruiscono. Le raccomandazioni per la stesura e la pubblicazione delle linee guida ESC sono disponibili sul sito web dell'ESC (https://www.escardio.org/Guidelines). Le linee guida ESC esprimono la posizione ufficiale della Società in riferimento ad uno specifico argomento e sono soggette ad aggiornamenti periodici.

Oltre alla pubblicazione delle linee guida per la pratica clinica, l'ESC è promotrice di diversi registri internazionali sulle malattie cardiovascolari (MCV) e sulle varie tipologie di intervento, che ricadono sotto la denominazione di EURObservational Research Programme. Tali registri costituiscono uno strumento fondamentale per poter valutare i procedimenti diagnostico-terapeutici, l'impiego delle risorse e l'aderenza alle linee guida e si prefiggono di fornire una maggiore conoscenza della pratica medica a livello europeo e nel resto nel mondo sulla base di dati di elevata qualità raccolti durante la pratica clinica routinaria.

Inoltre, all'interno di questo documento, sono stati elaborati ed incorporati dall'ESC una serie di indicatori di qualità (IQ) per la valutazione del livello di implementazione delle linee guida, di cui possono avvalersi non solo l'ESC ma anche le strutture ospedaliere, gli operatori ed i servizi sanitari per misurare la qualità della pratica clinica o per utilizzarli, unitamente ai messaggi chiave delle linee guida, nell'ambito di programmi educazionali, allo scopo di migliorare la qualità dell'assistenza e gli outcome clinici.

I membri di questa Task Force sono stati selezionati dall'ESC, compresi i delegati dei gruppi di sottospecialità, in rappresentanza di tutti i professionisti coinvolti nell'assistenza medica dei pazienti affetti da tale patologia. Gli esperti designati hanno effettuato una revisione completa delle evidenze pubblicate per la gestione di una determinata condizione in accordo con gli indirizzi del Comitato ESC per le Linee Guida di Pratica Clinica (CPG). È stata eseguita una disamina critica delle procedure diagnostiche e terapeutiche, compresa una valutazione del rapporto rischio-beneficio. I livelli di evidenza e la forza delle raccomandazioni relativamente a specifiche opzioni diagnostico-terapeutiche sono stati soppesati e classificati sulla base di scale predefinite, come riportato più avanti.

Gli esperti incaricati della stesura e della revisione delle linee guida hanno compilato un modulo per la dichiarazione di eventuali interessi che potessero essere percepiti come potenziali o reali conflitti di interesse. Tali dichiarazioni sono state revisionate sulla base delle norme ESC che regolamentano la dichiarazione dei conflitti di interesse e, oltre ad essere disponibili sul sito web dell'ESC (https://www.escardio.org/Guidelines), sono state raccolte in un report e pubblicate contestualmente alle linee guida in un documento supplementare.

Tale procedimento è atto a garantire la trasparenza e a prevenire potenziali bias durante la preparazione e la revi-

Tabella 1. Classi delle raccomandazioni.

Classi delle raccomandazioni	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 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

Tabella 2. 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, registri.

sione del documento. Qualsiasi variazione di conflitto di interesse che si sia verificata durante il periodo di stesura del documento è stata notificata all'ESC e aggiornata. La Task Force è stata interamente finanziata dall'ESC, senza alcuna compartecipazione dell'industria sanitaria.

Il CPG dell'ESC supervisiona e coordina la preparazione di nuove linee guida, come pure è responsabile del relativo processo di endorsement. Le linee guida ESC sono sottoposte ad un'approfondita revisione da parte del CPG e di esperti esterni. Dopo aver apportato le opportune modifiche, il documento viene quindi approvato da tutti gli esperti della Task Force e la versione definitiva, previa approvazione da parte del CPG, viene pubblicata sullo *European Heart Journal*. Le linee guida sono state elaborate dopo un'accurata valutazione delle conoscenze mediche e scientifiche e delle evidenze disponibili al momento della loro stesura.

Il compito di redigere le linee guida ESC prevede anche l'istituzione di mezzi formativi e di programmi di implementazione delle raccomandazioni, compresa la realizzazione di versioni tascabili, diapositive riassuntive, schede riassuntive per i medici non specialisti e versioni elettroniche per le applicazioni digitali (smartphone, ecc.). Tuttavia, essendo queste versioni in forma abbreviata, quando necessario si deve sempre fare riferimento alla versione integrale, disponibile gratuitamente sul sito web dell'ESC, nonché sul sito web dello *European Heart Journal*. Le Società Nazionali affiliate all'ESC sono esortate a patrocinare, adottare, tradurre e mettere in pratica tutte le linee guida ESC. È necessario prevedere dei programmi di implementazione, in quanto è stato documentato che l'applicazione meticolosa delle raccomandazioni cliniche può portare ad un miglioramento dell'outcome.

Il professionista sanitario è invitato a prendere in debita considerazione le linee guida ESC nell'esercizio del suo giudizio clinico, nonché nella definizione e implementazione delle strategie mediche preventive e diagnostico-terapeutiche. Le linee guida ESC non sopperiscono comunque alla responsabilità individuale di ciascun medico nel prendere le decisioni più appropriate e corrette in base alle condizioni di salute di ciascun paziente dopo aver consultato il paziente stesso e, laddove necessario e/o indicato, il caregiver. È altresì responsabilità del professionista sanitario verificare quali siano le normative e le direttive vigenti nel proprio paese inerenti ai farmaci e ai dispositivi medici al momento della loro prescrizione.

2. INTRODUZIONE

La malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) è tutt'oggi una delle principali cause di morbilità e mortalità, anche se in molti paesi europei la sua incidenza e i tassi di mortalità sono in diminuzione. Nelle ultime decadi sono stati identificati diversi fattori di rischio maggiori per ASCVD e ai fini preventivi è di estrema importanza promuovere l'adozione di uno stile di vita sano e, soprattutto, la cessazione del fumo. Sono state introdotte nuove terapie efficaci e sicure per il trattamento dei fattori di rischio e la maggior parte dei farmaci disponibili sono ora diventati generici e a basso costo, ma nonostante ciò la prevalenza di uno stile di vita non salutare è ancora elevata ed i fattori di rischio per ASCVD sono spesso sottotrattati, persino nei pazienti a rischio alto (residuo) di MCV[1]. Queste linee guida riguardano la prevenzione degli eventi cardiovascolari (CV) mediante la riduzione del rischio di MCV.

2.1 Definizione e razionale

Queste linee guida sono state redatte allo scopo di supportare i professionisti sanitari nel loro impegno volto a ridurre il carico dell'ASCVD a livello individuale e di popolazione. Rispetto alla precedente versione pubblicata nel 2016, sono stati compiuti dei progressi nella stima del rischio di MCV e nei benefici derivanti dal trattamento, nonché si sono resi disponibili nuovi trattamenti ed obiettivi terapeutici che ne hanno reso necessario un nuovo aggiornamento. Queste linee guida sulla prevenzione delle MCV nella pratica clinica sono incentrate prevalentemente, anche se non esclusivamente, sui fattori di rischio, sulla loro classificazione e sulla prevenzione dell'ASCVD.

Queste linee guida si prefiggono di fornire raccomandazioni per la prevenzione dell'ASCVD che siano di supporto nel prendere decisioni condivise con il paziente sulla base delle sue caratteristiche individuali, in particolar modo tenendo conto delle differenze in termini di età, sesso e genere, aspettativa di vita, profilo dei fattori di rischio, etnia e area geografica. La stima del rischio di MCV non solo nei soggetti apparentemente sani ma anche in quelli di età avanzata e nei pazienti con ASCVD accertata o affetti da diabete mellito (DM) consente di ottenere informazioni utili per implementare interventi personalizzati a livello individuale adottando un approccio graduale per il raggiungimento degli obiettivi terapeutici. Il calcolo del rischio "residuo" di MCV, inteso come il rischio stimato dopo aver intrapreso le modifiche dello stile di vita e il trattamento dei fattori di rischio, viene utilizzato per lo più nei pazienti con ASCVD accertata, mentre nei soggetti più giovani apparentemente sani ai fini delle decisioni terapeutiche sono disponibili i modelli predittivi del rischio "lifetime" (nel corso dell'intera vita) di MCV che sostituiscono i precedenti algoritmi per il calcolo del rischio a 10 anni che portavano regolarmente a sottostimare il rischio a 10 anni anche in presenza di elevati livelli di fattori di rischio. In una popolazione di età sempre più avanzata si rende necessario uno score di rischio di MCV specifico che tenga conto non solo del rischio cumulativo derivante da condizioni patologiche concomitanti di natura non CV ma anche dei livelli di colesterolo legato alle lipoproteine

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

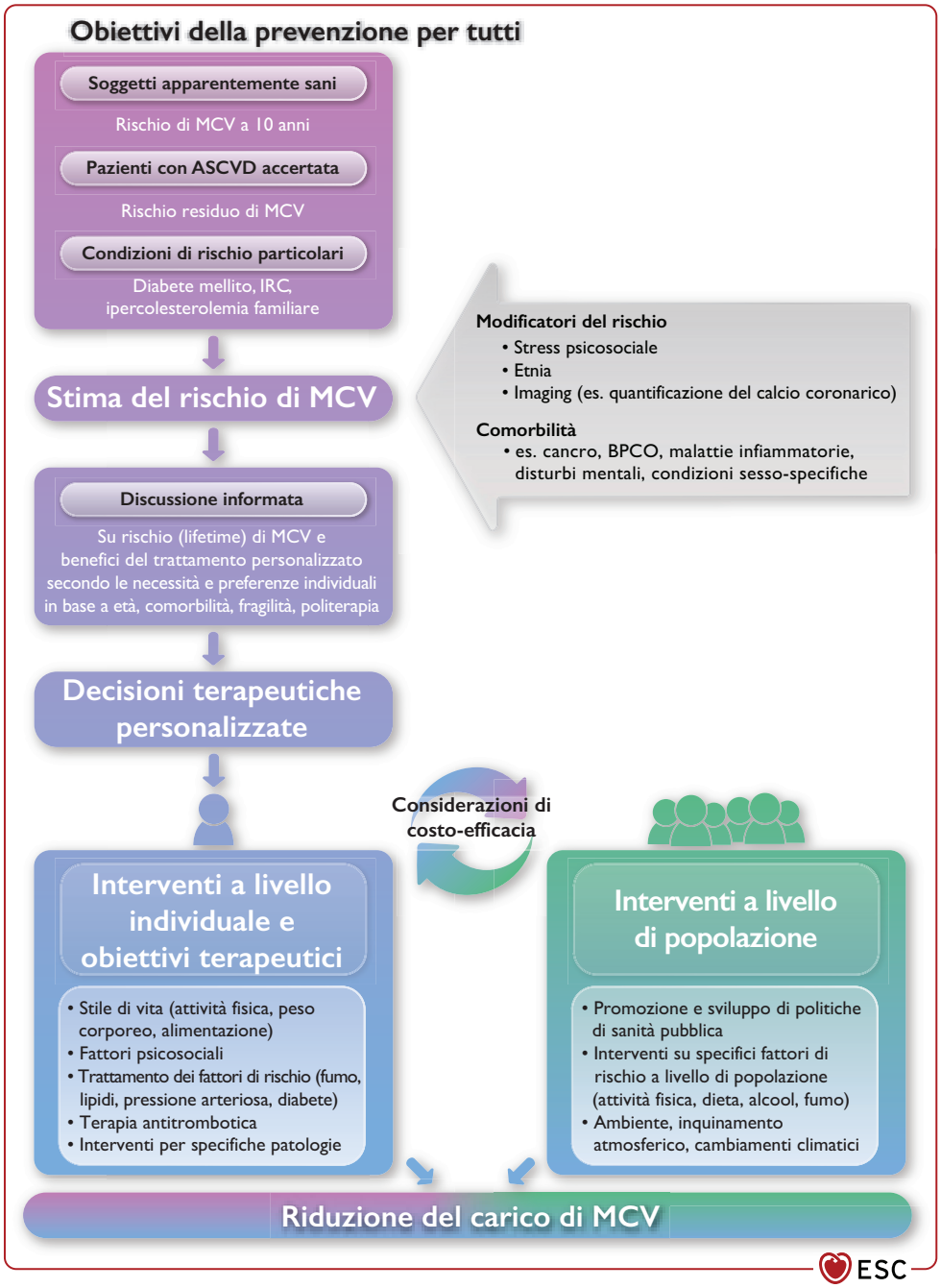

Figura 1. Illustrazione centrale.
ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; IRC, insufficienza renale cronica; MCV, malattia cardiovascolare.

a bassa densità (C-LDL) e dei valori di pressione arteriosa (PA). La stima nel singolo paziente del beneficio lifetime derivante dalla cessazione del fumo e dalla riduzione dei livelli di C-LDL e dei valori pressori offre l'opportunità di comunicare il beneficio del trattamento in maniera facilmente comprensibile. La formulazione di percorsi terapeutici personalizzati basati sulla stima del rischio di MCV congiuntamente all'adozione di un approccio graduale al trattamento, seppur maggiormente complesso da implementare rispetto ad una strategia preventiva più generalizzata basata sul principio "one-size-fits-all", rispecchia tuttavia la diversità dei pazienti con le loro caratteristiche individuali che si osserva nella pratica clinica.

Per quanto attiene agli obiettivi ed ai target di C-LDL, PA e controllo glicemico nei pazienti con DM, le raccomandazioni sono invariate rispetto a quanto indicato nelle recenti linee guida ESC[3-5]. In questo documento viene proposto un approccio graduale all'intensificazione del trattamento quale strumento per assistere i medici ed i loro pazienti nel conseguire i target terapeutici secondo una modalità che si adatti al profilo e del paziente e alle sue preferenze. Tuttavia, occorre

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

sottolineare che, rispetto alle specifiche linee guida precedentemente pubblicate, possono esservi alcune differenze determinate dall'acquisizione di nuove evidenze e/o consensus. Vengono presentate anche le nuove evidenze sui regimi di trattamento antitrombotico per la prevenzione dell'ASCVD, così come aspetti specifici correlati al sesso.

La prevenzione dell'ASCVD comporta un approccio integrato e interdisciplinare con il concorso di diverse discipline ed aree di competenza. È necessaria una modalità collaborativa comune incentrata sul paziente e sulla sua famiglia al fine di esaminare ciascuna componente fondamentale della prevenzione e della riabilitazione, quali le modifiche dello stile di vita, i fattori psicosociali, il trattamento dei fattori di rischio e i determinanti sociali (Figura 1, Illustrazione centrale).

2.2 Elaborazione

I presidenti ed i membri della Task Force sono stati designati dal CPG dell'ESC e ad ogni membro sono stati assegnati specifici incarichi per l'elaborazione del testo, che è stato revisionato da altri estensori delle (sotto)sezioni, dai coordinatori delle diverse sezioni e dai presidenti. Il documento è stato redatto nel corso di 11 mesi, durante i quali i membri della Task Force si sono riuniti tre volte, interfacciandosi mediante una fitta corrispondenza tra un incontro e l'altro. Il comitato di revisione era composto da esperti identificati non solo dall'ESC ma anche da tutte le società scientifiche coinvolte nella stesura di queste linee guida.

2.3 Costo-efficacia

Anche se la Task Force si rende conto che in molte situazioni le risorse economiche dei sistemi sanitari sono limitate e che, pertanto, alcune raccomandazioni ed obiettivi non sempre possono essere perseguibili, in queste linee guida non vengono riportate analisi di costo-efficacia, in quanto le ampie disparità esistenti a livello locale e regionale in termini di budget e costi associati agli interventi e alle patologie/eventi non consentono di elaborare delle analisi di costo-efficacia che siano universalmente valide. Tuttavia, alcune raccomandazioni, come quelle relative alla diagnosi (es. l'impiego su vasta scala dei test di imaging costosi come la tomografia computerizzata) o ai trattamenti (es. farmaci costosi come i più innovativi agenti ipolipemizzanti o antidiabetici), comportano ovviamente implicazioni di ordine economico, sia per i costi correlati a ciascun paziente sia per l'impatto sui budget disponibili. In riferimento a tali raccomandazioni sarebbe inappropriata una loro implementazione "incondizionata" senza averne dapprima valutato il rapporto di costo-efficacia nel contesto sia nazionale che regionale o, meglio ancora, senza averne effettuato un'analisi formale basata sui parametri specifici di ciascun paese e sui valori soglia di costo-efficacia.

2.4 Quali sono le novità?

Le nuove raccomandazioni insieme ai principali concetti introdotti o aggiornati sono presentate nella Tabella 3.

3. FATTORI DI RISCHIO E CONDIZIONI CLINICHE

3.1 Le popolazioni target per la valutazione del rischio di malattia cardiovascolare

Lo screening dei fattori di rischio per MCV può essere opportunistico, vale a dire eseguito senza pre-determinazione quando un paziente si presenta per altri motivi, o sistematico, vale a dire eseguito nella popolazione generale come parte di un programma di screening formale, con invito e richiamo dei pazienti, o in sottopopolazioni specifiche, come i soggetti con DM di tipo 2 o storia familiare di morte CV precoce. Lo screening sistematico contribuisce a migliorare il controllo dei fattori di rischio, ma non esercita alcun effetto sull'outcome CV[6-9], mentre lo screening opportunistico dei fattori di rischio per ASCVD, come i valori pressori e lipidici, è efficace nell'aumentare i tassi di rilevamento ed è quindi raccomandato, anche se resta da chiarire se ciò si traduca in un beneficio in termini di outcome clinico[10].

Programmi nazionali strutturati mirati ad identificare e trattare fattori di rischio per ASCVD non noti in adulti di età >40 anni senza DM o ASCVD hanno portato ad un miglior controllo dei fattori di rischio, ma con effetti sull'outcome clinico contrastanti[11,12]. Una strategia di alto rischio che consisteva nell'invitare i soggetti ritenuti a rischio più elevato sulla base di uno score di rischio integrato è risultata altrettanto efficace nel prevenire nuovi casi di MCV associandosi anche ad un potenziale risparmio sui costi[13]. In uno studio di ampie dimensioni sullo screening per aneurisma aortico, arteriopatia periferica (PAD) e ipertensione eseguito mediante ecografia mobile in soggetti di sesso maschile di età compresa tra 65 e 74 anni anni, è stata documentata una riduzione della mortalità del 7% a 5 anni[14].

Una critica comune avanzata nei confronti dei programmi di screening in generale è che la possibilità di risultati falsi positivi o falsi negativi possa rivelarsi dannosa; tuttavia, l'evidenza disponibile sullo screening per MCV dimostra che i partecipanti non riportano alcun senso di disagio[15-18].

La valutazione sistematica del rischio di MCV nella popolazione generale (uomini di età >40 anni e donne di età >50 anni) senza fattori di rischio CV noti non sembra essere costo-efficace in termini di riduzione degli eventi vascolari futuri e di morte prematura, almeno ad un follow-up a breve termine, ma consente di identificare più frequentemente i fattori di rischio CV. La valutazione del rischio non deve essere un avvenimento isolato, ma deve essere ripetuta ad esempio ogni 5 anni, anche se di fatto non vi sono dati empirici per definire l'intervallo temporale più appropriato.

3.2 Fattori di rischio e classificazione del rischio

3.2.1 Fattori di rischio

I principali fattori di rischio modificabili in grado di favorire lo sviluppo di ASCVD comprendono le lipoproteine plasmatiche che contengono l'apolipoproteina B (apo-B) [delle quali le lipoproteine a bassa densità (LDL) sono le più numerose], elevati valori di PA, il fumo di sigaretta e il DM. Un altro importante fattore di rischio è rappresentato dall'adiposità, che determina un aumento del rischio di MCV sia attraverso i fattori di rischio maggiori convenzionali sia attraverso altri meccanismi. Oltre a questi esistono anche molti altri fattori di rischio rilevanti, così come i modificatori del rischio e diverse condizioni cliniche, che sono oggetto delle sezioni 3.3 e 3.4.

3.2.1.1 Colesterolo

Il ruolo causale del C-LDL e di altre lipoproteine contenenti apo-B nello sviluppo dell'ASCVD è stato dimostrato oltre ogni ragionevole dubbio da studi genetici, osservazionali e di intervento[20]. Gli elementi distintivi fondamentali che rendono il C-L-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

Tabella 3. Le novità introdotte dalle linee guida.

Nuova o aggiornata	Raccomandazioni della versione 2016	Classe	Raccomandazioni della versione 2021	Classe
Fattori di rischio e condizioni cliniche – sezione 3				
Nuova			Nei soggetti apparentemente sani di età <70 anni senza ASCVD accertata, DM, IRC o dislipidemie genetiche/rare o disordini pressori è raccomandata la stima del rischio di MCV fatale e non fatale a 10 anni mediante il sistema SCORE2.	I
Nuova			Nei soggetti apparentemente sani di età ≥70 anni senza ASCVD accertata, DM, IRC o dislipidemie genetiche/rare o disordini pressori è raccomandata la stima del rischio di MCV fatale e non fatale a 10 anni mediante il sistema SCORE2-OP.	I
Nuova			I pazienti con ASCVD accertata e/o DM e/o malattia renale moderato-severa e/o dislipidemie genetiche/rare o disordini pressori devono essere considerati a rischio elevato o molto elevato di MCV.	I
Nuova			Nei soggetti apparentemente sani a rischio alto o molto alto di MCV, così come nei pazienti con ASCVD accertata e/o DM, è raccomandato un approccio graduale di intensificazione del trattamento dei fattori di rischio, tenendo in considerazione il rischio di MCV, i benefici derivanti dal trattamento dei fattori di rischio, i modificatori del rischio, le comorbilità e le preferenze del paziente.	I
Nuova			Il trattamento dei fattori di rischio per ASCVD è raccomandato nei soggetti apparentemente sani senza DM, IRC o dislipidemie genetiche/rare o disordini pressori ma che presentano un rischio di MCV molto alto (SCORE2 ≥7.5% se di età <50 anni; SCORE2 ≥10% se di età 50-69 anni; SCORE2-OP ≥15% se di età ≥70 anni).	I
Nuova			Si raccomanda una discussione informata circa il rischio di MCV ed i benefici derivanti dal trattamento da personalizzare in base alle necessità del singolo paziente.	I
Nuova			Si raccomanda di considerare i disturbi mentali come fattori che influiscono sul rischio di MCV totale, sia quando comportano un significativo deficit funzionale sia quando inducono ad un limitato ricorso ai servizi sanitari.	I
Nuova			Il trattamento dei fattori di rischio per ASCVD deve essere preso in considerazione nei soggetti apparentemente sani senza DM, IRC o dislipidemie genetiche/rare o disordini pressori ma che presentano un alto rischio di MCV (SCORE2 tra 2.5% e <7.5% se di età <50 anni; SCORE2 tra 5% e <10% se di età 50-69 anni; SCORE2-OP tra 7.5% e <15% se di età ≥70 anni), tenendo conto dei modificatori del rischio di MCV, del rischio lifetime, dei benefici derivanti dal trattamento e delle preferenze del paziente.	IIa
Nuova			Nei soggetti apparentemente sani, dopo aver stimato il rischio di MCV fatale e non fatale a 10 anni, devono essere presi in considerazione il rischio lifetime e il beneficio del trattamento, i modificatori del rischio, la fragilità, la politerapia e le preferenze del paziente.	IIa
Nuova			Nella valutazione del rischio di MCV deve essere presa in considerazione la presenza di emicrania con aura.	IIa
Nuova			Negli uomini con DE deve essere presa in considerazione la valutazione del rischio di MCV.	IIa

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

Tabella 3. *(segue)*

Nuova o aggiornata	Raccomandazioni della versione 2016	Classe	Raccomandazioni della versione 2021	Classe
Nuova			Nelle donne con storia di parto pretermine o di morte in utero può essere preso in considerazione lo screening periodico per l'ipertensione e il DM.	IIb
Nuova			Nei soggetti adulti con patologie infiammatorie croniche può essere presa in considerazione la valutazione del rischio di MCV totale.	IIb
Nuova			Nelle donne che presentano emicrania con aura può essere preso in considerazione di evitare la combinazione di contraccettivi ormonali.	IIb
Fattori di rischio e interventi a livello individuale – sezione 4				
Nuova			Si raccomanda di ridurre la sedentarietà svolgendo almeno attività leggere durante la giornata al fine di ridurre la mortalità CV e da ogni causa e la morbilità.	I
Nuova			Per ridurre il rischio di MCV si raccomanda di adottare la dieta mediterranea o analogo modello alimentare.	I
Nuova			Si raccomanda di limitare il consumo di alcool ad un massimo di 100 g alla settimana.	I
Nuova			Si raccomanda di mangiare pesce, preferibilmente grasso, almeno una volta a settimana e di limitare il consumo di carne (e carni lavorate).	I
Nuova			I pazienti con disturbi mentali necessitano di maggiore attenzione e supporto per migliorare l'aderenza alle modifiche dello stile di vita e al trattamento farmacologico.	I
Nuova			Si raccomanda la cessazione del fumo indipendentemente dall'aumento di peso, in quanto l'incremento ponderale non ne diminuisce i benefici sul rischio di ASCVD.	I
Nuova			Nei pazienti con ASCVD accertata è raccomandata la terapia ipolipemizzante mirata al raggiungimento di un target finale di C-LDL <1.4 mmol/l (55 mg/dl) con una riduzione del C-LDL di almeno il 50% rispetto ai valori basali.	I
Nuova			In prevenzione secondaria, in caso di mancato raggiungimento dei valori target di C-LDL con le statine alle dosi massime tollerate in associazione a ezetimibe, è raccomandata la combinazione con un inibitore di PCSK9.	I
Nuova			Nei pazienti con DM di tipo 2 a rischio molto alto (cioè con ASCVD accertata e/o TOD severo) è raccomandata una terapia ipolipemizzante intensiva mirata a conseguire un target finale di C-LDL <1.4 mmol/l (55 mg/dl) con una riduzione del C-LDL di almeno il 50% rispetto ai valori basali.	I
Nuova			Nei pazienti ad alto rischio con DM di tipo 2 di età >40 anni è raccomandata una terapia ipolipemizzante volta a conseguire un target finale di C-LDL <1.8 mmol/l (70 mg/dl) con una riduzione del C-LDL di almeno il 50% rispetto ai valori basali.	I
Nuova			In tutti i pazienti ipertesi si raccomanda inizialmente di conseguire un target pressorio <140/90 mmHg e di individualizzare i target di PA successivi in base all'età e alle specifiche comorbilità.	I
Nuova			Nella maggior parte dei pazienti di età compresa tra 18-69 anni in trattamento antipertensivo si raccomanda di conseguire un target finale di PAS nel range di 120-130 mmHg.	I

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

Tabella 3. *(segue)*

Nuova o aggiornata	Raccomandazioni della versione 2016	Classe	Raccomandazioni della versione 2021	Classe
Nuova			Nei pazienti di età ≥70 anni in trattamento antipertensivo si raccomanda di conseguire un target di PAS compreso generalmente tra <140 e 130 mmHg se tollerato.	I
Nuova			In tutti i pazienti in trattamento antipertensivo si raccomanda un target di PAD <80 mmHg.	I
Nuova			Nei pazienti con DM di tipo 2 e ASCVD è raccomandato l'uso di GLP-1RA o di inibitori di SGLT2 dai comprovati benefici sull'outcome al fine di migliorare l'outcome CV e/o cardiorenale.	I
Nuova			Nei pazienti con DM di tipo 2 e IRC è raccomandato l'uso di un inibitore di SGLT2 per migliorare l'outcome dell'ASCVD e/o cardiorenale.	I
Nuova			Nei pazienti con DM di tipo 2 e HFrEF è raccomandato l'uso di un inibitore di SGLT2 dai comprovati benefici sull'outcome per ridurre le ospedalizzazioni per SC e la mortalità CV.	I
Nuova			Nei pazienti che sono andati incontro ad eventi di ASCVD e/o sono stati sottoposti a rivascolarizzazione così come nei pazienti con SC (soprattutto se con HFrEF) è raccomandata la partecipazione a programmi di prevenzione e di EBCR multidisciplinari, esaustivi e strutturati condotti sotto supervisione al fine di migliorare l'outcome.	I
Nuova			Al fine di favorire la pratica di attività fisica devono essere presi in considerazione gli interventi sullo stile di vita, come i programmi educazionali individuali o di gruppo, le tecniche di modifica comportamentale, il counseling telefonico e l'utilizzo di dispositivi indossabili per la misurazione dell'attività.	IIa
Nuova			La chirurgia bariatrica per i soggetti obesi ad alto rischio deve essere presa in considerazione quando le modifiche dello stile di vita non consentono di mantenere un peso corporeo ideale.	IIa
Nuova			In caso di ASCVD associata a stress deve essere valutata l'opportunità di indirizzare il paziente ad un psicoterapeuta per la gestione dello stress al fine di migliorare l'outcome CV e ridurre i sintomi dello stress.	IIa
Nuova			Nei pazienti con CHD e depressione maggiore di entità moderato-severa deve essere preso in considerazione il trattamento antidepressivo con SSRI.	IIa
Nuova			Nei soggetti apparentemente sani di età <70 anni a rischio molto alto deve essere preso in considerazione di conseguire valori di C-LDL <1.4 mmol/l (55 mg/dl) e una riduzione ≥50% rispetto ai valori basali.	IIa
Nuova			Nei soggetti apparentemente sani di età <70 anni ad alto rischio deve essere preso in considerazione di conseguire valori di C-LDL <1.8 mmol/l (70 mg/dl) e una riduzione ≥50% rispetto ai valori basali.	IIa
Nuova			Subito dopo la diagnosi di DM, una sostanziale perdita di peso ottenuta mediante diete ipocaloriche, seguita da fasi di ripresa di un regime alimentare normale e di mantenimento del peso, può portare alla remissione del DM e deve essere presa in considerazione nei soggetti motivati.	IIa

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

Tabella 3. *(segue)*

Nuova o aggiornata	Raccomandazioni della versione 2016	Classe	Raccomandazioni della versione 2021	Classe
Nuova			Nei pazienti con DM di tipo 2 e TOD può essere preso in considerazione l'uso di un inibitore di SGLT2 o di un GLP-1RA dai comprovati benefici sull'outcome per ridurre la mortalità CV e totale.	IIb
Nuova			Nei pazienti a rischio molto alto, non affetti da FH, in cui non sia possibile conseguire l'obiettivo di C-LDL con le statine alle dosi massime tollerate in associazione ad ezetimibe, per la prevenzione primaria può essere presa in considerazione la terapia combinata con inibitori di PCSK9.	IIb
Nuova			Nei pazienti ad alto (o altissimo) rischio con livelli di trigliceridi >1.5 mmol/l (135 mg/dl) nonostante il trattamento con statine e l'attuazione di modifiche dello stile di vita, può essere presa in considerazione la terapia combinata con PUFA n-3 (icosapent etile 2 x 2 g/die).	IIb
Nuova			Nei soggetti anziani di età ≥70 anni ad alto o altissimo rischio può essere preso in considerazione di iniziare il trattamento con statine per la prevenzione primaria.	IIb
Nuova			Il trattamento con statine può essere preso in considerazione nei soggetti di età ≤40 anni con DM di tipo 1 o 2 che presentano TOD e/o livelli di C-LDL >2.6 mmol/l (100 mg/dl), ad eccezione delle donne che hanno pianificato una gravidanza.	IIb
Nuova			Nei pazienti con DM a rischio alto o molto alto per MCV, per la prevenzione primaria può essere presa in considerazione l'aspirina a basse dosi qualora non sussistano chiare controindicazioni.	IIb
Nuova			La RC domiciliare e gli interventi di telemedicina e mHealth possono essere presi in considerazione per aumentare la partecipazione del paziente e l'aderenza a lungo termine a comportamenti salutari.	IIb
Nuova			Nei pazienti con SC e depressione maggiore non è raccomandato l'uso di SSRI, SNRI e antidepressivi triciclici.	III
Nuova			Nei pazienti con IRC dializzati che non presentano ASCVD non è raccomandato il trattamento con statine.	III
Politiche di intervento a livello di popolazione – sezione 5				
Nuova			Si raccomanda di implementare misure volte a ridurre l'inquinamento atmosferico, ivi inclusa la riduzione dell'emissione di particolato e di inquinanti gassosi, dell'uso di carburanti fossili e limitare le emissioni di anidride carbonica al fine di ridurre la morbilità e la mortalità correlate alle MCV.	I
Gestione del rischio di specifiche patologie cardiovascolari – sezione 6				
Nuova			Si raccomanda di inserire i pazienti con SC in un programma completo di RC per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità.	I
Nuova			Si raccomanda di sottoporre a screening i pazienti con SC per identificare e, laddove siano disponibili trattamenti sicuri ed efficaci, trattare le comorbilità sia CV che non CV non solo per alleviare i sintomi ma anche per migliorare la prognosi.	I

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

Tabella 3. *(segue)*

Nuova o aggiornata	Raccomandazioni della versione 2016	Classe	Raccomandazioni della versione 2021	Classe
Nuova			Nei pazienti con eventi cerebrovascolari si raccomanda un'appropriata terapia farmacologica oltre alle modifiche dello stile di vita.	I
Nuova			Nei pazienti con FA si raccomanda che l'identificazione e il trattamento dei fattori di rischio e delle patologie concomitanti siano parte integrante del trattamento.	I
Nuova			Nei pazienti ad alto rischio di eventi ischemici che non presentano un elevato rischio emorragico deve essere presa in considerazione l'aggiunta di un secondo farmaco antitrombotico all'aspirina (un inibitore del recettore $P2Y_{12}$ o rivaroxaban a basse dosi) per la prevenzione secondaria a lungo termine.	IIa
Nuova			Nei pazienti diabetici con LEAD cronica sintomatica che non presentano un elevato rischio emorragico può essere presa in considerazione la terapia di combinazione con rivaroxaban a basse dosi (2.5 mg bid) e aspirina (100 mg/die).	IIb
Nuova			Nei pazienti a rischio moderato di eventi ischemici che non presentano un elevato rischio emorragico può essere presa in considerazione l'aggiunta di un secondo farmaco antitrombotico all'aspirina per la prevenzione secondaria a lungo termine.	IIb
Fattori di rischio e condizioni cliniche – sezione 3				
Aggiornata	L'indice caviglia-braccio può essere preso in considerazione quale modificatore del rischio nella valutazione del rischio CV.	IIb	La raccolta routinaria di altri potenziali modificatori del rischio, come gli score di rischio genetici, i biomarcatori circolanti e urinari o i test vascolari o di imaging (in aggiunta alla determinazione del CAC o all'ultrasonografia carotidea per l'identificazione di placche), non è raccomandata.	III
Fattori di rischio e interventi a livello individuale – sezione 4				
Aggiornata	Il trattamento farmacologico deve essere preso in considerazione nei pazienti con ipertensione di grado 1 o 2 a rischio CV elevato.	IIa	Nei pazienti con ipertensione di grado 1 si raccomanda di iniziare il trattamento sulla base del rischio assoluto di MCV, del beneficio lifetime stimato e della presenza di HMOD.	I
Aggiornata	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	Nei soggetti con DM di tipo 2 e ASCVD è raccomandato l'uso di GLP-1RA o di inibitori di SGLT2 dai comprovati benefici sull'outcome al fine di migliorare l'outcome CV e/o cardiorenale.	I

ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; CAC, calcio coronarico; C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa intensità; CV, cardiovascolare; DE, disfunzione erettile; DM, diabete mellito; EBCR, riabilitazione cardiaca basata sull'esercizio fisico; FA, fibrillazione atriale; FH, ipercolesterolemia familiare; GLP-1RA, agonista recettoriale del glucagon-like peptide 1; HMOD, danno d'organo mediato dall'ipertensione; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; IRC, insufficienza renale cronica; LEAD, arteriopatia periferica degli arti inferiori; MCV, malattia cardiovascolare; PA, pressione arteriosa; PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica; PCSK9, proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9; PUFA, acidi grassi polinsaturi; RC, riabilitazione cardiaca; SC, scompenso cardiaco; SCORE2, Systematic Coronary Risk Estimation 2; SCORE2-OP, Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2; SNRI, inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina; SSRI, inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina; TOD, danno d'organo.

DL un fattore di rischio per ASCVD derivano da quanto segue:

- La persistenza di ridotti livelli di C-LDL si associa ad un minor rischio di ASCVD in tutti i range esaminati ed i risultati di studi randomizzati controllati (RCT) indicano che una riduzione del C-LDL si accompagna in tutta sicurezza ad una diminuzione del rischio di MCV anche a fronte di bassi livelli di C-LDL [es. <1.4 mmol/l (55 mg/dl)][20].
- La riduzione del rischio relativo di MCV è direttamente proporzionale all'entità assoluta della variazione dei livelli di C-LDL, indipendentemente dai farmaci utilizzati per conseguire tale variazione[21].
- Il beneficio assoluto della riduzione di C-LDL dipende dal rischio assoluto di ASCVD e dalla riduzione assoluta di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

Nuove sezioni

Sezione 3

3.2.2 Sesso e genere e loro impatto sulla salute
3.2.3 Classificazione del rischio di ASCVD
3.2.3.1 Approccio graduale al trattamento dei fattori di rischio e all'intensificazione del trattamento
3.2.3.2 Stima del rischio in soggetti apparentemente sani
3.2.3.3 Trasposizione del rischio di ASCVD in soglie di trattamento
3.2.3.4 Stima del rischio e trattamento dei fattori di rischio in soggetti apparentemente sani di età 50-69 anni
3.2.3.5 Stima del rischio e trattamento dei fattori di rischio in soggetti apparentemente sani di età ≥70 anni
3.2.3.6 Stima del rischio e trattamento dei fattori di rischio in soggetti apparentemente sani di età <50 anni
3.2.3.7 Stima del rischio e trattamento dei fattori di rischio nei pazienti con ASCVD accertata
3.2.4 Comunicazione del rischio di MCV
3.3.1 Fattori psicosociali
3.3.4 Fragilità
3.3.8 Esposizione a fattori ambientali
3.4 Condizioni cliniche
3.4.2 Fibrillazione atriale
3.4.3 Scompenso cardiaco
3.4.5 Broncopneumopatia cronica ostruttiva
3.4.6 Stati infiammatori
3.4.7 Infezioni (virus dell'immunodeficienza umana, stato influenzale, periodontite)
3.4.8 Emicrania
3.4.9 Disturbi del sonno e apnee ostruttive del sonno
3.4.10 Disturbi mentali
3.4.11 Steatosi epatica non alcolica
3.4.12 Condizioni sesso-specifiche

Sezione 4

4.10 Trattamento antinfiammatorio

Concetti nuovi/aggiornati

Sezione 3

- Carte del rischio SCORE2 e SCORE2-OP per la stima del rischio di eventi CV fatali e non fatali (infarto miocardico, ictus)
- Stima del rischio totale di MCV a 10 anni in soggetti apparentemente sani di età 50-69 anni
- Stima del rischio lifetime in soggetti apparentemente sani di età <50 anni
- Stima del rischio totale di MCV a 10 anni in soggetti apparentemente sani di età ≥70 anni
- Valori cut-off di rischio per MCV a 10 anni basati sui sistemi SCORE2/SCORE2-OP per la definizione del rischio moderato-basso, alto e molto alto in soggetti apparentemente sani di differenti fasce di età (<50, 50-69 e ≥70 anni)
- Stima del rischio di MCV a 10 anni nei pazienti con MCV accertata e/o DM
- Beneficio lifetime derivante dalla cessazione del fumo, dalla riduzione dei livelli di C-LDL e dei valori di PAS (sezioni 3 e 4)
- Approccio graduale per il conseguimento degli obiettivi terapeutici (sezioni 3 e 4)
- Comunicazione al paziente del rischio di MCV e del beneficio del trattamento attraverso un linguaggio facilmente comprensibile
- Approccio graduale al trattamento dei fattori di rischio e all'intensificazione del trattamento

Sezione 4

- Valutazione di costo-efficacia (a livello loco-regionale e nazionale) prima dell'implementazione di determinate raccomandazioni
- Misurazione dei livelli lipidici su campioni di sangue ottenuti non a digiuno (sezione 4.6.1.1)
- Approccio graduale per il conseguimento degli obiettivi terapeutici (sezioni 3 e 4)
- Trattamento antinfiammatorio nei pazienti a rischio molto elevato

Sezione 5

- Considerare gli interventi a livello di popolazione per attenuare gli effetti dell'inquinamento sulla salute CV

Sezione 6

- Gestione del rischio di specifiche MCV. Questa sezione riguarda la prevenzione delle MCV in presenza di alcune patologie sottostanti e si prefigge di fornire una guida su come prevenire un aggravamento delle comorbilità preesistenti e come evitarne lo sviluppo di altre che potrebbe aumentare il rischio globale di MCV
- Le sotto-sezioni comprendono: 6.1 Malattia coronarica; 6.2 Scompenso cardiaco; 6.3 Malattie cerebrovascolari; 6.4 Arteriopatia degli arti inferiori; 6.5 Insufficienza renale cronica; 6.6 Fibrillazione atriale; 6.7 Multimorbilità

ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; CV, cardiovascolare; DM, diabete mellito; MCV, malattia cardiovascolare; PAS, pressione arteriosa sistolica; SCORE2, Systematic Coronary Risk Estimation 2; SCORE2-OP, Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

Raccomandazioni per la valutazione del rischio di malattia cardiovascolare

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
La valutazione sistematica del rischio di MCV globale è raccomandata nei soggetti con fattori di rischio vascolare maggiori (cioè storia familiare di MCV precoce, FH, fattori di rischio per MCV quali abitudine al fumo, ipertensione arteriosa, DM, elevati livelli lipidici, obesità o comorbilità che comportano un aumento del rischio di MCV).	I	C
La valutazione sistematica od opportunistica del rischio CV nella popolazione generale 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 noti per ASCVD[9].	IIb	C
Nei soggetti sottoposti a valutazione del rischio di MCV nell'ambito di uno screening opportunistico, può essere preso in considerazione di ripetere lo screening a distanza di 5 anni (o anche prima nei soggetti con livelli di rischio prossimi ai valori soglia di trattamento).	IIb	C
Lo screening opportunistico ai fini della rilevazione della PA deve essere preso in considerazione negli adulti a rischio di sviluppare ipertensione, quali i soggetti sovrappeso o con storia familiare nota di ipertensione[19].	IIa	B
La valutazione sistematica del rischio di MCV non è raccomandata negli uomini di età <40 anni e nelle donne di età <50 anni senza fattori di rischio CV noti[9].	III	C

ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; CV, cardiovascolare; DM, diabete mellito; FH, ipercolesterolemia familiare; MCV, malattia cardiovascolare; PA, pressione arteriosa.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

LDL-C, quindi anche una minima riduzione assoluta dei livelli di C-LDL può avere effetti benefici nel paziente ad alto o altissimo rischio[22].

- Il colesterolo non legato alle lipoproteine ad alta densità (C-non-HDL) comprende tutte le lipoproteine aterogene (contenenti apo-B) e viene calcolato secondo la formula: colesterolo totale – C-HDL = C-non-HDL. La relazione tra C-non-HDL e rischio CV è altrettanto forte quanto quella con il C-LDL. I livelli di C-non-HDL contengono, in definitiva, le stesse informazioni fornite dalla misurazione delle concentrazioni plasmatiche di apo-B[23,24]. Il C-non-HDL è incluso in entrambi gli algoritmi di rischio SCORE2 (Systematic Coronary Risk Estimation 2) e SCORE2-OP (Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons).

Il C-HDL è inversamente associato al rischio di MCV ma livelli molto elevati di C-HDL possono essere indicativi di un aumento del rischio di MCV. Tuttavia, non esistono evidenze da analisi di randomizzazione mendeliana o da studi randomizzati sugli inibitori della proteina di trasferimento degli esteri di colesterolo che un aumento delle concentrazioni plasmatiche di C-HDL determini una riduzione del rischio di MCV[25-28]. Il C-HDL è comunque un biomarcatore utile per perfezionare la stima del rischio mediante gli algoritmi SCORE2. L'algoritmo SCORE2 non può essere utilizzato nei pazienti con dislipidemie genetiche come l'ipercolesterolemia familiare (FH). Nei pazienti con FH o altre dislipidemie genetiche/rare è raccomandata l'adozione di valori soglia e target specifici di C-LDL indipendentemente dal rischio CV stimato.

3.2.1.2 Pressione arteriosa

Studi longitudinali e di epidemiologia genetica come anche RCT hanno dimostrato che elevati valori pressori rappresentano una delle principali cause sia di ASCVD che di MCV di natura non aterosclerotica [in particolare lo scompenso cardiaco (SC)], essendo responsabili di 9.4 milioni di decessi e del 7% di anni di vita aggiustati per disabilità[29]. Elevati valori di PA costituiscono un fattore di rischio per malattia coronarica (CAD), SC, malattia cerebrovascolare, arteriopatia degli arti inferiori (LEAD), insufficienza renale cronica (IRC) e fibrillazione atriale (FA). La mortalità per CAD o ictus aumenta in modo lineare a partire da livelli di PA sistolica (PAS) 90 mmHg e di PA diastolica (PAD) 75 mmHg[30,31]. Il beneficio assoluto derivante da una riduzione della PAS dipende dal rischio assoluto e dalla riduzione assoluta della PAS, i cui limiti inferiori sono comunque determinati da considerazioni di tollerabilità e sicurezza. La gestione è in funzione della categoria di ipertensione (PA ottimale, normale, normale-alta, ipertensione di grado da 1 a 3 e ipertensione sistolica isolata), definita in base alla rilevazione della PA clinica in posizione seduta, ai valori pressori registrati mediante monitoraggio ambulatorio (ABPM) o ai valori medi di PA domiciliare (vedi sezione 4.7). È stato dimostrato che l'evoluzione della PA lifetime differisce nelle donne rispetto agli uomini, con conseguente potenziale aumento del rischio di MCV a valori soglia inferiori[32-34]. L'algoritmo SCORE2 non può essere applicato ai pazienti con cause secondarie o forme rare di ipertensione come l'iperaldosteronismo primario.

3.2.1.3 Fumo

Il fumo è responsabile del 50% di tutti i decessi nei fumatori, di cui la metà è dovuta ad ASCVD. I fumatori lifetime hanno il 50% delle probabilità di morire a causa del fumo e mediamente vivono 10 anni in meno[35]. Il rischio di MCV nei fumatori al di sotto dei 50 anni è 5 volte superiore rispetto ai non fumatori[36]. Il fumo prolungato comporta maggiori rischi per le donne rispetto agli uomini[37]. A livello mondiale, dopo gli elevati valori di PAS, il fumo rappresenta il principale fattore di rischio per gli anni di vita aggiustati per disabilità[38]. Il fumo passivo, così come il tabacco senza fumo, comportano un aumentato rischio di MCV[39,40].

3.2.1.4 Diabete mellito

Il diabete di tipo 1 o di tipo 2 e il pre-diabete sono tutti fattori di rischio indipendenti per ASCVD che comportano un rischio circa doppio di ASCVD a seconda della popolazione e del controllo terapeutico[41]. Le donne affette da DM di tipo 2 sembrano avere un rischio particolarmente elevato di ictus[42]. I pazienti con DM di tipo 2 presentano frequentemente multipli fattori di rischio per ASCVD (quali dislipidemie e ipertensione), ciascuno dei quali influisce non solo sul rischio di ASCVD ma anche di MCV di natura non aterosclerotica.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

3.2.1.5 Adiposità

Negli ultimi decenni, l'indice di massa corporea (BMI) – calcolato dividendo il peso (in kg) per l'altezza (in m^2) – è aumentato notevolmente nei bambini, negli adolescenti e negli adulti di tutto il mondo[43]. Le analisi di randomizzazione mendeliana hanno evidenziato una relazione lineare tra BMI e mortalità nei non fumatori e una relazione con curva a J nei fumatori[44]. La mortalità per tutte le cause è più bassa a fronte di un BMI 20-25 kg/m^2 nei soggetti apparentemente sani, con una relazione a forma di J o di U[45,46]. Nei pazienti con SC è stato riportato il cosiddetto paradosso dell'obesità, secondo il quale si registra una minore mortalità nei pazienti che presentano un BMI più elevato. Una metanalisi è giunta alla conclusione che tanto il BMI quanto la circonferenza vita correlano in maniera forte e continuativa con il rischio di ASCVD e DM di tipo 2[47].

3.2.2 Sesso e genere e loro impatto sulla salute

Queste linee guida sulla prevenzione riconoscono l'importanza di integrare considerazioni su sesso, genere e identità di genere nella valutazione del rischio e nella gestione clinica degli individui e delle popolazioni, nonché la complessità dell'interrelazione tra questi concetti e la salute non solo CV ma anche psicologica. Allo stato attuale non vi è una posizione ufficiale dell'ESC sulla specifica terminologia da utilizzare. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), il termine sesso "si riferisce alle diverse caratteristiche biologiche e fisiologiche di femmine, maschi, e persone intersessuali, come i cromosomi, gli ormoni e gli organi riproduttivi"[48].

Ciò va distinto dal genere, che "si riferisce alle differenze socialmente costruite tra donne, uomini, ragazze e ragazzi, che comprendono norme, comportamenti e ruoli associati all'essere una donna, un uomo, una ragazza o un ragazzo, così come le relazioni tra di essi. Come costrutto sociale, il genere varia da società a società e può modificarsi nel tempo"[48]. La definizione del Global Health 50/50 afferma anche che il genere si riferisce "alle norme socialmente costruite che impongono e determinano ruoli, relazioni e potere per tutte le persone nel corso della loro vita"[49].

Laddove esistono evidenze sull'effetto del sesso o di condizioni cliniche sesso-specifiche come modificatore del rischio e sulle strategie di gestione clinica, queste sono state incluse nelle linee guida[50]. L'influenza del genere sull'esperienza di ciascun individuo e sull'accesso all'assistenza sanitaria è di primaria importanza[50]. I problemi di salute specifici correlati al genere sono quindi riconosciuti anche in queste linee guida sulla prevenzione.

Gli effetti epigenetici dei costrutti sociali sembrano condizionare la traslazione del sesso biologico nella fisiopatologia della malattia. Inoltre, i costrutti sociali possono rappresentare dei determinanti per l'accesso alla salute, l'utilizzo dell'assistenza sanitaria, la percezione della malattia, il processo decisionale e probabilmente la risposta terapeutica[50], anche nel campo delle MCV e della prevenzione dell'ASCVD. Studi di ricerca sono tuttora in corso, ma permangono comunque delle lacune nelle evidenze che vengono pertanto riconosciute anche in queste linee guida.

Alcuni esempi di tematiche specifiche attinenti alle differenze fisiologiche, patologiche e cliniche correlate al sesso e al genere che sono state oggetto di studio comprendono la frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS), le reazioni avverse ai farmaci, i trend dei fattori di rischio per ASCVD e la consapevolezza e le disparità tra i sessi nella gestione e nell'outcome dopo sindrome coronarica acuta (SCA)[51-58]. Inoltre, di recente è stata valutata la salute CV dopo la transizione menopausale, nei disturbi della gravidanza e nelle condizioni ginecologiche[59].

3.2.3 Classificazione del rischio di malattia cardiovascolare

Le attuali linee guida sulla prevenzione delle MCV nella pratica clinica sono incentrate prevalentemente, anche se non esclusivamente, sul rischio e sulla prevenzione dell'ASCVD, comprendendo i fattori di rischio, la stima del rischio, i modificatori del rischio, nonché le condizioni cliniche che spesso si accompagnano ad una maggiore probabilità di ASCVD.

L'identificazione dei pazienti che possono trarre un maggiore beneficio dal trattamento dei fattori di rischio per ASCVD è essenziale nel tentativo di prevenire l'insorgenza di ASCVD. In linea generale, più elevato è il rischio assoluto, maggiore sarà il beneficio assoluto derivante dal trattamento dei fattori di rischio, e quindi minore sarà il numero necessario di soggetti da trattare per prevenire un evento CV nel corso di un lasso di tempo[60,61]. Sulla base di tale principio, la stima del rischio di MCV rimane la pietra miliare di queste linee guida e, di conseguenza, è in primo piano negli schemi gestionali proposti, riassunti nelle flowchart.

Il più potente determinante del rischio di MCV è costituito dall'età. Le donne sotto ai 50 anni e gli uomini sotto ai 40 anni presentano entrambi un basso rischio di MCV a 10 anni ma possono avere fattori di rischio modificabili sfavorevoli che possono incrementare drasticamente il loro rischio di MCV a lungo termine. Viceversa, gli uomini al di sopra dei 65 anni e le donne al di sopra dei 75 anni presentano quasi sempre un elevato rischio di MCV a 10 anni. Solamente nelle fasce di età 55-75 anni nelle donne e 40-65 anni negli uomini si assiste ad un rischio di MCV a 10 anni variabile intorno alle soglie comunemente utilizzate per l'intervento. Le fasce di età <50, 50-69 e >70 anni devono essere utilizzate esercitando il buon senso e una certa flessibilità. Per uomini e donne possono essere prese in considerazione differenti fasce di età, che possono differire a seconda della regione geografica. Occorre anche tenere conto dei margini di incertezza nella stima del rischio.

Il rischio di MCV può essere valutato anche nei pazienti con DM di tipo 2 o con ASCVD accertata. Le popolazioni o le categorie di pazienti nelle quali è necessario tenere in considerazione il rischio di MCV sono riportate nella Tabella 4. La stima del rischio lifetime di MCV, disponibile per diverse categorie di pazienti, consente di stimare il beneficio lifetime derivante dagli interventi preventivi, come la cessazione del fumo (vedi sezione 4.5.1), la riduzione dei livelli lipidici (vedi sezione 4.6.2.1) e il trattamento dell'ipertensione (vedi sezione 4.7.5.2). La stima del rischio e del beneficio lifetime può essere utilizzata per la comunicazione nel contesto di un processo decisionale condiviso, unitamente a considerazioni relative alle comorbilità, allo stato di fragilità e alle preferenze del paziente in merito all'inizio (STEP 1) e all'intensificazione (STEP 2) del trattamento dei fattori di rischio (Figura 2).

3.2.3.1 Approccio graduale al trattamento dei fattori di rischio e all'intensificazione del trattamento

Come precedentemente specificato, per quanto attiene agli obiettivi e ai target di C-LDL, PA e controllo glicemico nei pazienti con DM, le raccomandazioni sono invariate rispetto a quanto indicato nelle recenti linee guida[3-5]. In queste linee guida viene suggerito un approccio graduale all'intensificazione del trattamento quale strumento per assistere i medici ed

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

Tabella 4. Categorie di pazienti e corrispondente rischio di malattia cardiovascolare.

Categoria di pazienti	Sottogruppi	Categorie di rischio	Rischio di MCV e stima del beneficio atteso dalla terapia
Soggetti apparentemente sani			
Soggetti senza ASCVD accertata, diabete mellito, IRC, ipercolesterolemia familiare	<50 anni	**Rischio da basso ad alto**	Stimare il rischio di MCV a 10 anni (SCORE2). Stimare il rischio e il beneficio atteso dal trattamento dei fattori di rischio nel corso dell'intera vita (es. utilizzando il modello LIFE-CVD) per facilitare la comunicazione del rischio di MCV e dei benefici del trattamento.
	50-69 anni	**Rischio da basso ad alto**	Stimare il rischio di MCV a 10 anni (SCORE2). Stimare il beneficio atteso dal trattamento dei fattori di rischio nel corso dell'intera vita (es. utilizzando il modello LIFE-CVD) per facilitare la comunicazione dei benefici del trattamento.
	≥70 anni	**Rischio da basso ad alto**	Stimare il rischio di MCV a 10 anni (SCORE2-OP). Stimare il beneficio atteso dal trattamento dei fattori di rischio nel corso dell'intera vita (es. utilizzando il modello LIFE-CVD) per facilitare la comunicazione dei benefici del trattamento.
Pazienti con IRC			
IRC in assenza di diabete o ASCVD	IRC moderata (eGFR 30-44 ml/min/1.73 m^2 e ACR <30 mg/g) **o** eGFR 45-49 ml/min/1.73 m^2 e ACR 30-300 mg/g **o** eGFR ≥60 ml/min/1.73 m^2 e ACR >300 mg/g)	**Rischio alto**	N/A
	IRC severa (eGFR <30 ml/min/1.73 m^2 **o** eGFR 30-44 ml/min/1.73 m^2 e ACR >30 mg/g)	**Rischio molto alto**	N/A
Ipercolesterolemia familiare			
In associazione a livelli di colesterolo marcatamente elevati	N/A	**Rischio alto**	N/A
Pazienti con DM di tipo 2			
Anche i pazienti con DM di tipo 1 di età >40 anni possono rientrare in questa categoria sulla base di tali criteri	Pazienti con DM ben controllato di breve durata (es. <10 anni), senza evidenza di TOD e senza ulteriori fattori di rischio per ASCVD	**Rischio moderato**	N/A
	Pazienti con DM senza ASCVD e/o TOD severo che non rientrano nei criteri di rischio moderato	**Rischio alto**	Stimare il rischio residuo di MCV a 10 anni dopo il raggiungimento degli obiettivi di prevenzione generale (es. utilizzando lo score di rischio ADVANCE o il modello DIAL). Considerare il rischio di MCV nel corso dell'intera vita e stimare il beneficio atteso dal trattamento dei fattori di rischio (es. utilizzando il modello DIAL).

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

Tabella 4. *(segue)*

Categoria di pazienti	Sottogruppi	Categorie di rischio	Rischio di MCV e stima del beneficio atteso dalla terapia
	Pazienti con DM e ASCVD accertata e/o TOD severo[87,93-95]: • eGFR <45 ml/min/1.73 m^2 indipendentemente dall'albuminuria • eGFR 45-59 ml/min/1.73 m^2 e microalbuminuria (ACR 30-300 mg/g) • Proteinuria (ACR >300 mg/g) • Presenza di malattia microvascolare in almeno 3 differenti territori (es. microalbuminuria associata a retinopatia e neuropatia)	**Rischio molto alto**	Stimare il rischio residuo di MCV a 10 anni dopo il raggiungimento degli obiettivi di prevenzione generale (es. utilizzando lo score di rischio SMART in caso di MCV accertata, o quello ADVANCE o il modello DIAL). Considerare il rischio di MCV nel corso dell'intera vita e stimare il beneficio atteso dal trattamento dei fattori di rischio (es. utilizzando il modello DIAL).
Pazienti con ASCVD accertata			
ASCVD accertata clinicamente o documentata in maniera inequivocabile ai test di imaging. Per ASCVD clinicamente accertata si intende pregresso IMA, SCA, rivascolarizzazione coronarica o altro intervento di rivascolarizzazione arteriosa, ictus e TIA, aneurisma aortico e PAD. Per ASCVD accertata in maniera inequivocabile ai test di imaging si intende il riscontro di placche alla coronarografia o all'ultrasonografia carotidea o alla CTA, mentre NON comprende un qualsiasi aumento delle variabili continue all'imaging, quali lo spessore medio-intimale dell'arteria carotide.	N/A	**Rischio molto alto**	Stimare il rischio residuo di MCV dopo il raggiungimento degli obiettivi di prevenzione generale (es. utilizzando lo score di rischio a 10 anni SMART in caso di MCV accertata, o lo score di rischio a 1 o 2 anni EUROASPIRE nei pazienti con CHD). Considerare il rischio di MCV nel corso dell'intera vita e stimare il beneficio atteso dal trattamento dei fattori di rischio (es. utilizzando il modello SMART-REACH o quello DIAL nei pazienti diabetici).

ACR, rapporto albumina/creatinina (dividere per 10 per convertire mg/g in mg/mmol); ADVANCE, Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation; ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; CHD, cardiopatia; CTA, angio-tomografia computerizzata; DIAL, Diabetes lifetime-perspective prediction; DM, diabete mellito; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; EUROASPIRE, European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events; IMA, infarto miocardico acuto; IRC, insufficienza renale cronica; LIFE-CVD, LIFEtime-perspective CardioVascular Disease; MCV, malattia cardiovascolare; N/A, non applicabile; PAD, arteriopatia periferica; REACH, Reduction of Atherothrombosis for Continued Health; SCA, sindrome coronarica acuta; SCORE2, Systematic Coronary Risk Estimation 2; SCORE2-OP, Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons; SMART, Secondary Manifestations of Arterial Disease; TIA, attacco ischemico transitorio; TOD, danno d'organo.

i loro pazienti nel conseguire gli obiettivi terapeutici secondo una modalità che si adatta al profilo del paziente e alle sue preferenze. Tale concetto (esemplificato nella Figura 2) non è del tutto nuovo, ma piuttosto riflette la pratica clinica routinaria, nella quale l'attuazione e l'intensificazione di una strategia di trattamento vengono stabilite sulla base di un processo decisionale condiviso tra il professionista sanitario e il suo paziente.

Un approccio graduale inizia con la definizione degli obiettivi di prevenzione in tutti i soggetti, indipendentemente dal rischio di MCV, a cui segue la stratificazione del rischio di MCV e la discussione con il paziente dei potenziali benefici del trattamento. Qualora venga iniziato un trattamento ne devono essere valutati gli effetti, e successivamente l'eventuale necessità di intensificare il trattamento ai fini del raggiungimento degli obiettivi assoluti per il controllo dei fattori di rischio deve essere presa in considerazione in tutti i pazienti, tenendo conto dei benefici aggiuntivi, delle comorbilità e dello stato di fragilità, tutti elementi che devono in ultimo collimare con le preferenze del paziente nell'ambito di un processo decisionale condiviso.

Nel contesto del DM, diversi studi hanno dimostrato il beneficio di un approccio graduale all'intensificazione del trattamento, a discredito della disputa sul "nichilismo terapeutico" da parte dei medici o dei pazienti. Infatti, un approccio di questo tipo sembrerebbe determinare un analogo conseguimento degli obiettivi terapeutici, minori effetti collaterali e una soddisfazione del paziente significativamente più elevata[66,67]. Si sottolinea, tuttavia, che è inappropriato interrompere la valutazione degli obiettivi terapeutici e/o del trattamento di routine dopo il primo step. Gli obiettivi assoluti dell'intensificazione del trattamento basati sull'evidenza sono ottimali in termini di riduzione del rischio di MCV e devono essere presi in considerazione in tutti i pazienti.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

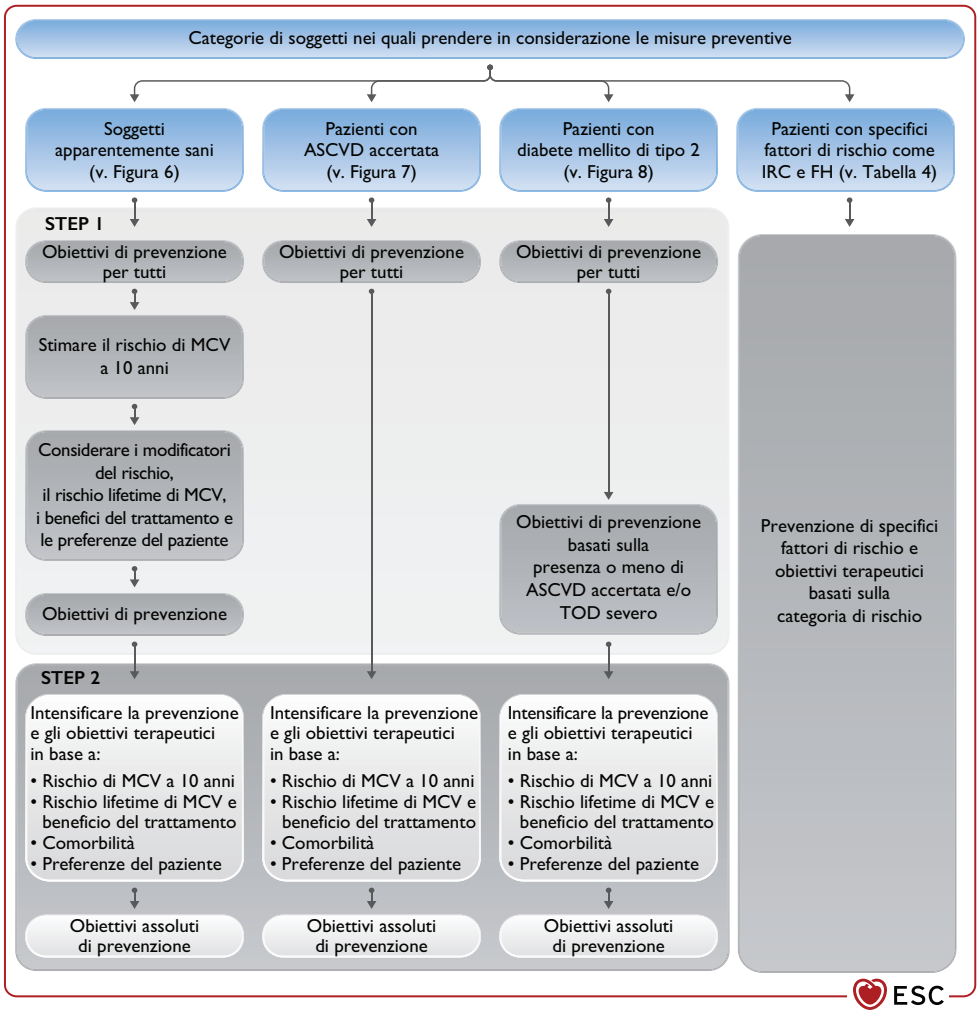

Figura 2. Esempi di approccio graduale alla stratificazione del rischio e alle opzioni di trattamento.
ASCD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; FH, ipercolesterolemia familiare; IRC, insufficienza renale cronica; MCV, malattia cardiovascolare; TOD, danno d'organo.

3.2.3.2 Stima del rischio nei soggetti apparentemente sani

Per soggetti apparentemente sani si intendono quegli individui che non presentano ASCVD accertata, DM di tipo 2 o gravi comorbilità. Nelle precedenti linee guida del 2016, per la stima del rischio di morte CV a 10 anni era stato utilizzato l'algoritmo SCORE, ma il carico totale di ASCVD è meglio definito dalla combinazione della morbilità CV (infarto miocardico e ictus non fatali) con la mortalità CV. La versione aggiornata dell'algoritmo SCORE – SCORE2 – utilizzata in queste linee guida (Figura 3) consente di stimare il rischio di eventi CV *fatali e non fatali* (infarto miocardico, ictus) a 10 anni in soggetti apparentemente sani di età compresa tra 40-69 anni che presentano fattori di rischio non ancora sottoposti a trattamento o stabili da diversi anni[68].

Per la stima del rischio di MCV nei soggetti anziani occorre tenere in considerazione diversi fattori specifici. Primo, il gradiente del rapporto tra i classici fattori di rischio, come l'assetto lipidico e i valori pressori, e il rischio di MCV si attenua con l'avanzare dell'età[69]. Secondo, la sopravvivenza libera da MCV con l'avanzare dell'età è sempre meno correlata alla sopravvivenza totale in quanto aumenta il rischio di morte per cause non CV (rischio cumulativo derivante dalla coesistenza di altre condizioni patologiche)[70]. Per tali motivi, i modelli tradizionali per la stima del rischio che non includono il rischio di morte derivante da condizioni extracardiache concomitanti tendono a sovrastimare il rischio reale di MCV a 10 anni e, di conseguenza, i potenziali benefici del trattamento[71]. L'algoritmo SCORE2-OP consente di stimare il rischio di eventi CV fatali e non fatali (infarto miocardico, ictus) a 5 e 10 anni, aggiustato per il rischio cumulativo derivante da condizioni patologiche concomitanti, in soggetti apparentemente sani di età ≥70 anni[72].

I sistemi SCORE2 e SCORE2-OP sono stati calibrati per quattro gruppi di paesi (in base al rischio di MCV se basso, moderato, alto e molto alto), classificati secondo i tassi di mortalità CV pubblicati dall'OMS (Figura 4 e Tabella 3 dell'Addenda online)[73]. **Paesi a basso rischio:** Belgio, Danimarca, Francia, Israele, Lussemburgo, Norvegia, Spagna, Svizzera, Olanda, UK. **Paesi a rischio moderato:** Austria, Cipro, Finlandia, Germania, Grecia, Islanda, Irlanda, Italia, Malta, Portogallo, San Marino, Slovenia, Svezia. **Paesi ad alto rischio:**

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

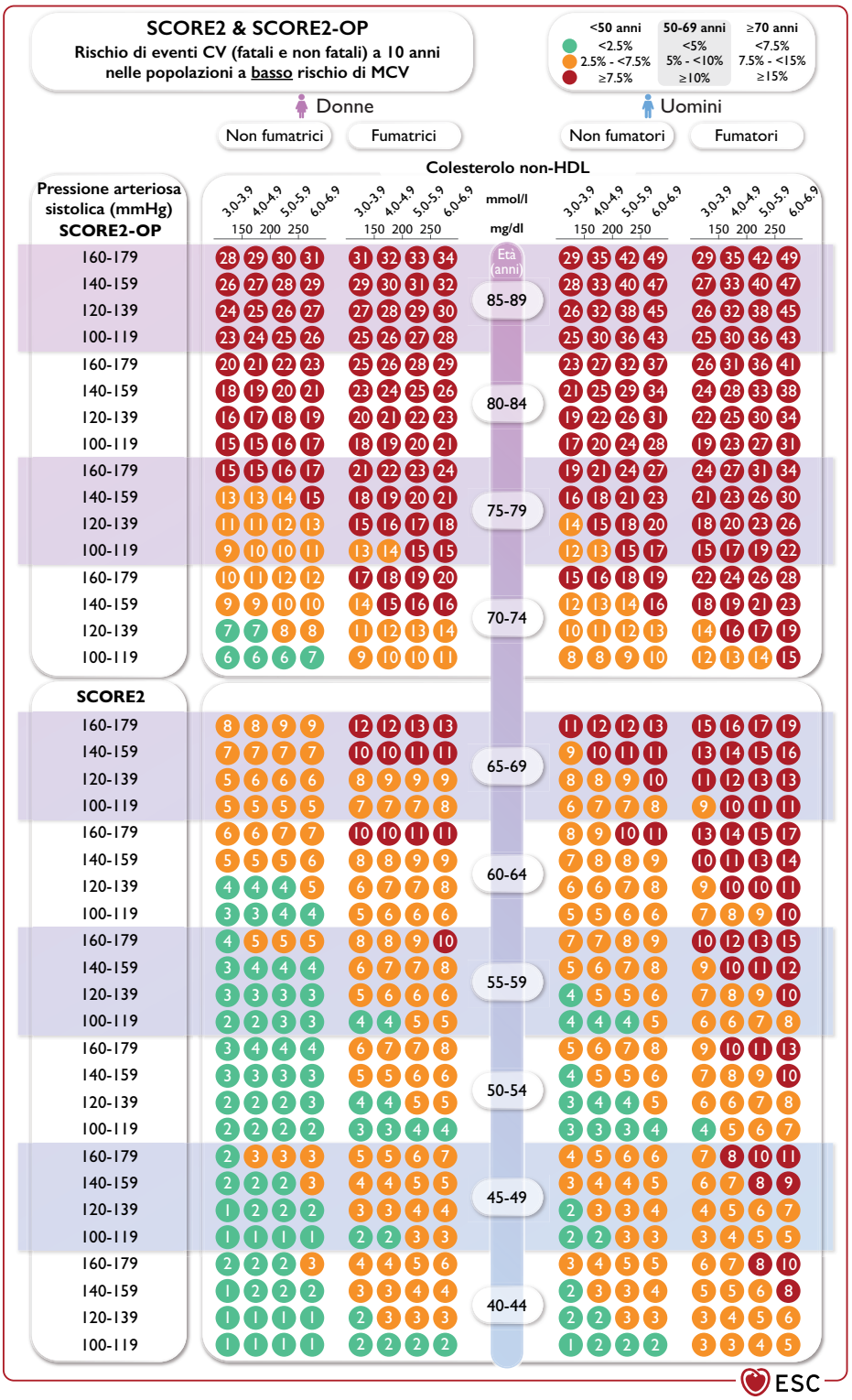

Figura 3. Carte del rischio SCORE2 (Systematic Coronary Risk Estimation 2) e SCORE2-OP (Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons) per la stima del rischio di eventi CV fatali e non fatali (infarto miocardico, ictus)[68,72].
CV, cardiovascolare; HDL, lipoproteine ad alta densità; MCV, malattia cardiovascolare.
L'algoritmo SCORE2 è utilizzato per la stima del rischio di eventi CV fatali e non fatali (infarto miocardico, ictus) a 10 anni nei soggetti apparentemente sani di età 40-69 anni[68], mentre l'algoritmo SCORE2-OP è utilizzato nei soggetti apparentemente sani di età ≥70 anni[72].
Paesi a basso rischio: Belgio, Danimarca, Francia, Israele, Lussemburgo, Norvegia, Spagna, Svizzera, Olanda, UK. **Paesi a rischio moderato:** Austria, Cipro, Finlandia, Germania, Grecia, Islanda, Irlanda, Italia, Malta, Portogallo, San Marino, Slovenia, Svezia. **Paesi ad alto rischio:** Albania, Bosnia ed Erzegovina, Croazia, Repubblica Ceca, Estonia, Ungheria, Kazakistan, Polonia, Slovacchia, Turchia. **Paesi a rischio molto alto:** Algeria, Armenia, Azerbaigian, Bielorussia, Bulgaria, Egitto, Georgia, Kirghizistan, Lettonia, Libano, Libia, Lituania, Montenegro, Marocco, Moldavia, Romania, Russia, Serbia, Siria, ex-Jugoslavia (Macedonia), Tunisia, Ucraina, Uzbekistan.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

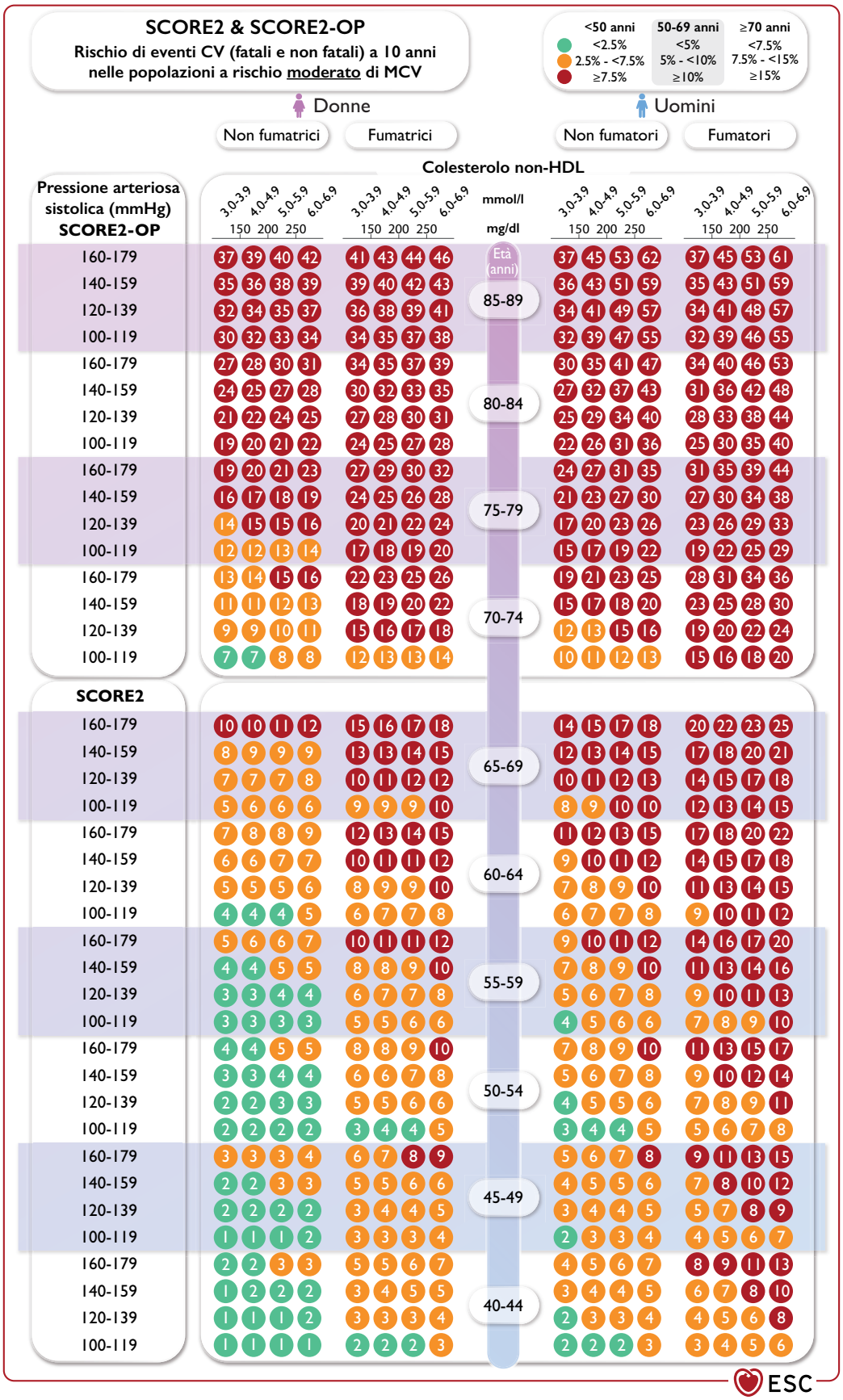

Figura 3. Continua.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

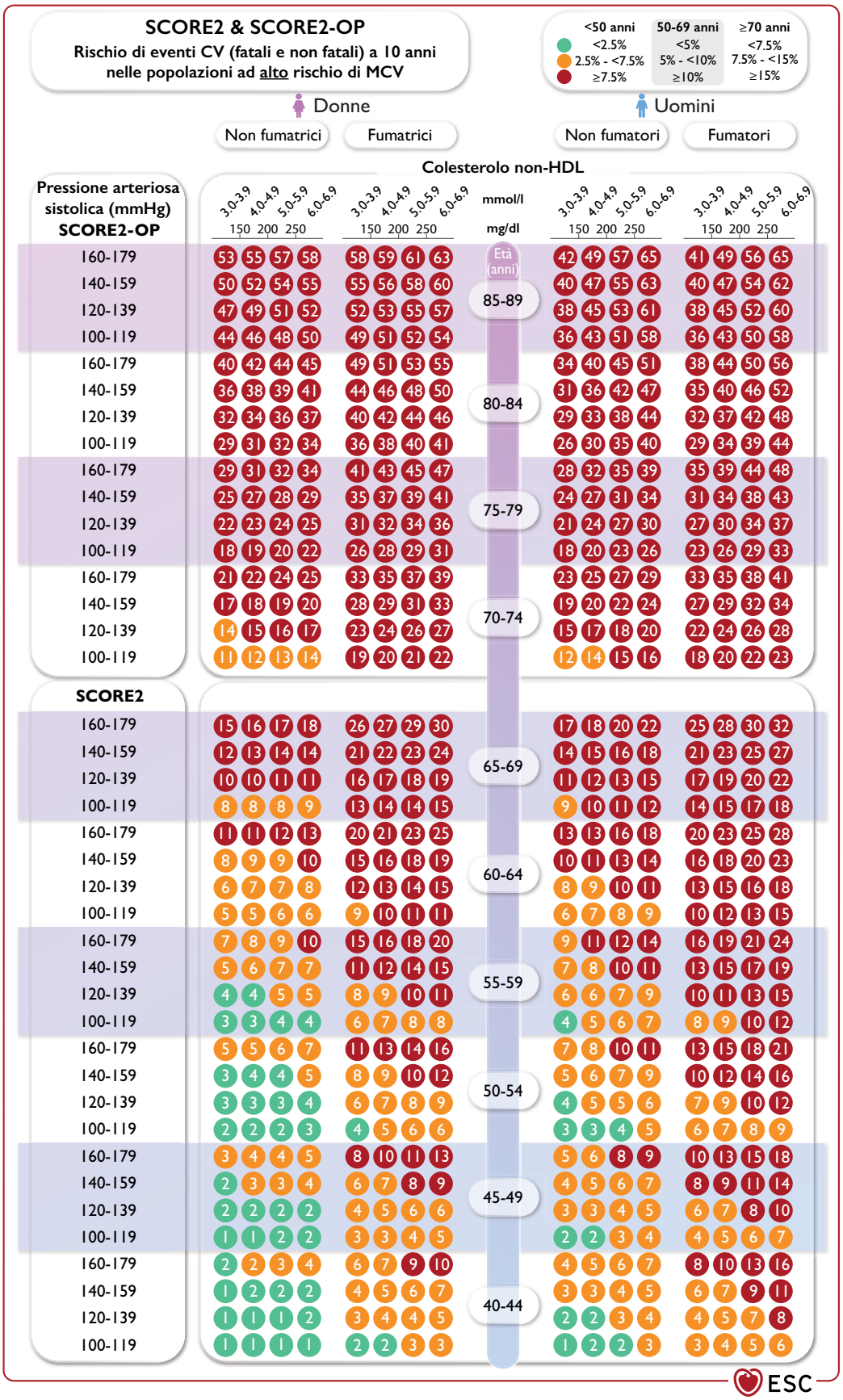

Figura 3. Continua.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

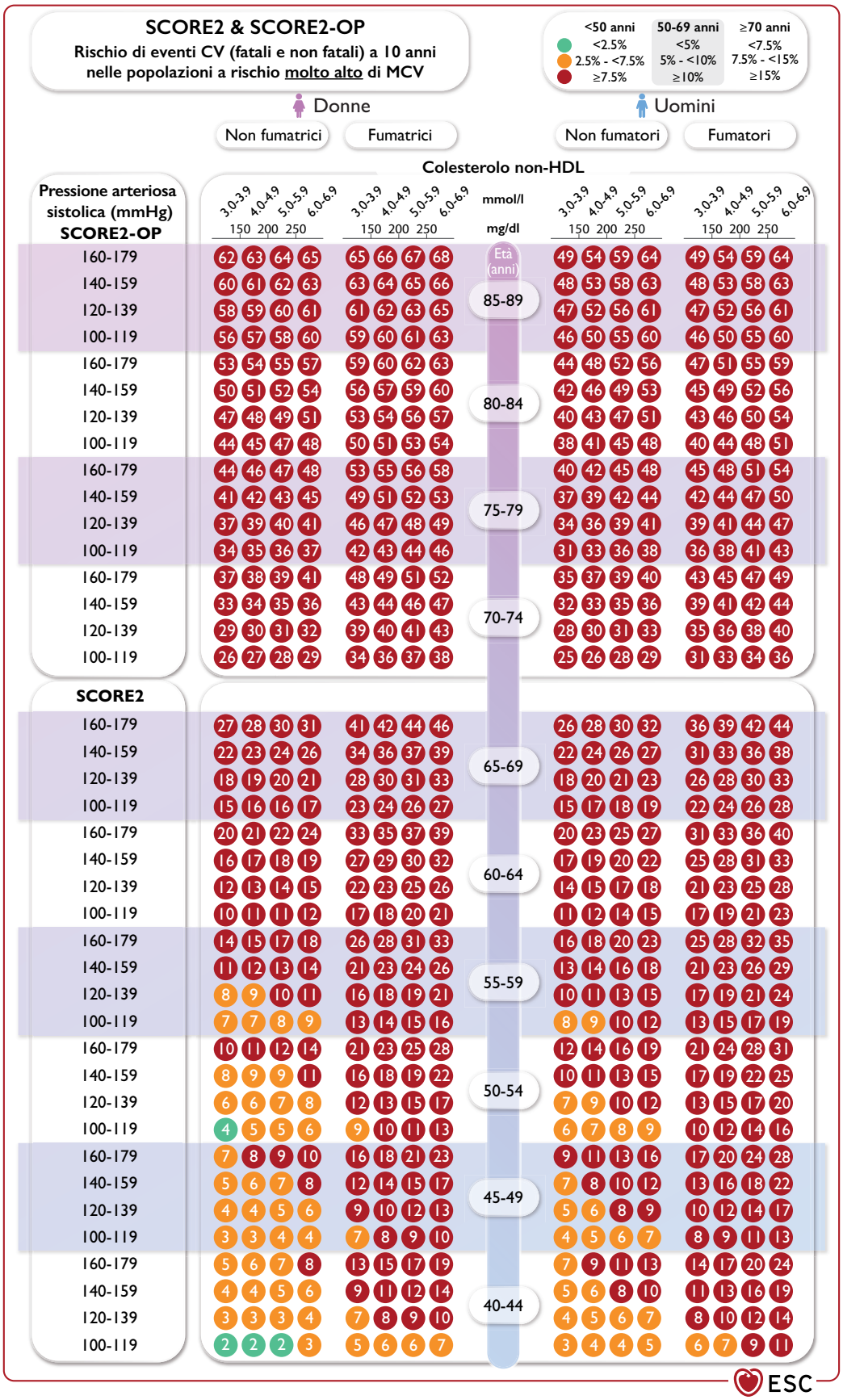

Figura 3. Continua.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

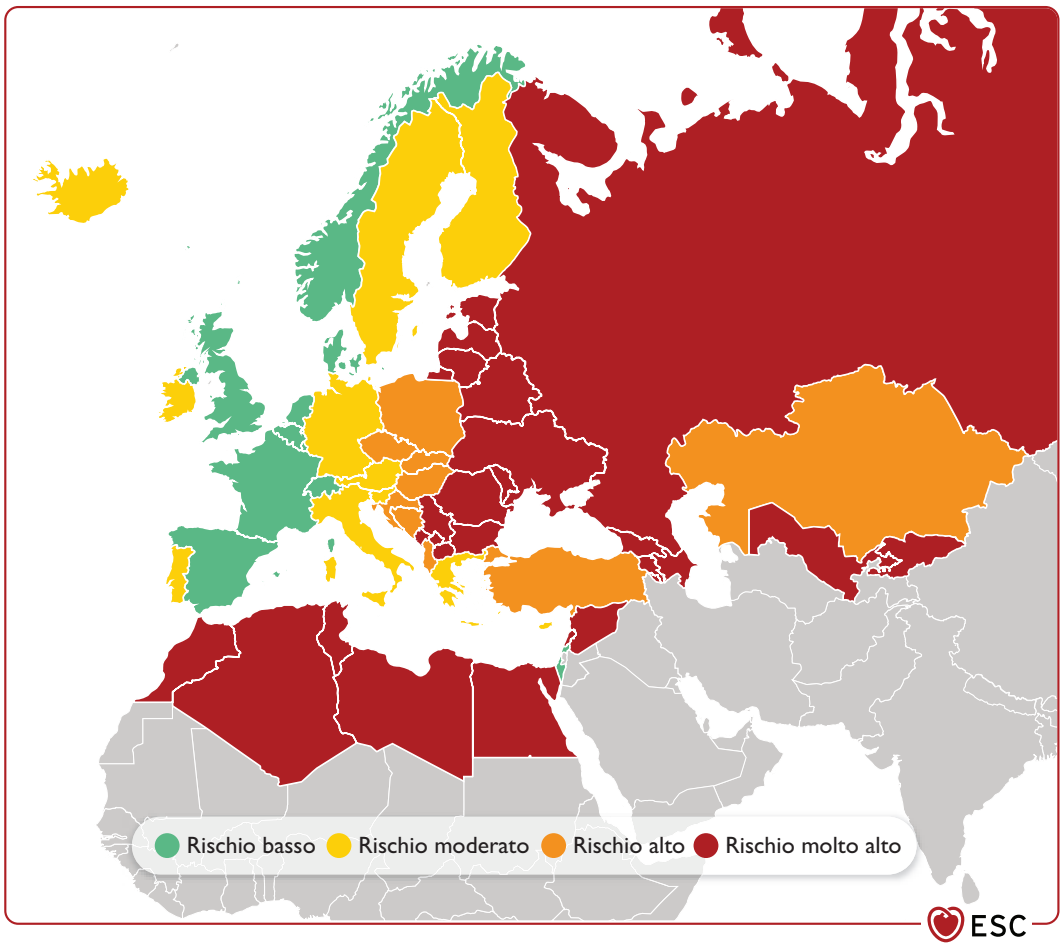

Figura 4. Categorie di rischio delle regioni sulla base dei tassi di mortalità cardiovascolare riportati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Albania, Bosnia e Erzegovina, Croazia, Repubblica Ceca, Estonia, Ungheria, Kazakhstan, Polonia, Slovacchia, Turchia. **Paesi a rischio molto alto:** Algeria, Armenia, Azerbaijan, Bielorussia, Bulgaria, Egitto, Georgia, Kirghizistan, Lettonia, Libano, Libia, Lituania, Montenegro, Morocco, Moldavia, Romania, Russia, Serbia, Siria, ex-Yugoslavia (Macedonia), Tunisia, Ucraina, Uzbekistan.

Per convertire i tassi di mortalità CV in eventi CV fatali e non fatali è stato adottato un approccio moltiplicatore. L'algoritmo SCORE2 è accessibile tramite l'app ESC CVD Risk Calculation (disponibile gratuitamente nell'app store) e mediante le carte del rischio calibrate per i quattro gruppi di paesi (Figura 4). Le carte del rischio SCORE2 non sono applicabili a soggetti con MCV nota o affetti da altre condizioni ad alto rischio come DM, FH o dislipidemie genetiche/rare, disordini pressori e IRC, né alle donne in gravidanza.

Per stimare il rischio di eventi CV totali a 10 anni di un soggetto, occorre innanzitutto identificare l'esatto gruppo di paesi e la tabella corrispondente per sesso, abitudine al fumo ed età (più vicina) e, all'interno della tabella, trovare il riquadro più vicino ai valori pressori e di C-non-HDL, tenendo conto che la stima del rischio dovrà essere aggiustata al valore superiore con il passaggio alla fascia di età successiva.

3.2.3.3 Trasposizione del rischio di malattia cardiovascolare in soglie di trattamento

Per quanto non esistano valori soglia di rischio universalmente applicabili, a fronte di un aumento del rischio di MCV deve essere intensificato il trattamento. A livello individuale, tuttavia, non vi sono valori soglia di rischio di MCV totale al di sotto dei quali sia precluso il trattamento dei fattori di rischio, così come non vi sono valori soglia di rischio di MCV totale al di sopra dei quali il trattamento sia "obbligatorio". Per qualsiasi categoria di rischio di MCV, la decisione se iniziare o meno un trattamento è determinata sia da considerazioni individuali sia da scelte condivise (vedi anche sezione 4). In linea generale, le raccomandazioni per il trattamento dei fattori di rischio si basano sulle categorie di rischio per MCV ("moderato-basso", "alto" e "molto alto"), nelle quali i differenti valori di cut-off sono in funzione di specifiche fasce di età così da evitare possibili fenomeni di sottotrattamento nei giovani o di sovratrattamento nei soggetti anziani. Tenuto conto che l'età rappresenta uno dei maggiori determinanti del rischio di MCV ma il beneficio nel corso della vita derivante dal trattamento dei fattori di rischio è superiore nei soggetti più giovani, in questa popolazione i valori soglia di rischio ai quali attenersi per avviare eventualmente un intervento preventivo sono inferiori (Tabella 5).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

Tabella 5. Categorie di rischio per malattia cardiovascolare in base all'età secondo i modelli SCORE2 e SCORE2-OP in soggetti apparentemente sani.

	<50 anni	50-69 anni	≥70 anni[a]
Rischio di MCV moderato-basso: il trattamento dei fattori di rischio non è generalmente raccomandato	<2.5%	<5%	<7.5%
Rischio di MCV alto: deve essere preso in considerazione il trattamento dei fattori di rischio	2.5% - <7.5%	5% - <10%	7.5% - <15%
Rischio di MCV molto alto: il trattamento dei fattori di rischio è generalmente raccomandato[a]	≥7.5%	≥10%	≥15%

MCV, malattia cardiovascolare; SCORE2, Systematic Coronary Risk Estimation 2; SCORE2-OP, Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons.
[a]In soggetti apparentemente sani di età ≥70 anni, la terapia ipolipemizzante ha una raccomandazione di Classe IIb ("può essere presa in considerazione").
La suddivisione della popolazione in tre fasce di età (<50, 50-69 e ≥70 anni) comporta un aumento non lineare delle soglie di rischio relativamente al rischio di MCV moderato-basso, alto e molto alto. Di fatto, l'età è una variabile continua, e un'applicazione sensata dei valori soglia nella pratica clinica necessita di una certa flessibilità nel gestire tali soglie di rischio mano a mano che il paziente si avvicina alla fascia di età successiva o ha superato da poco il cut-off di età. La Figura 5 mostra come un aumento progressivo dell'età sia correlato ad un aumento delle soglie di rischio e può essere utilizzata come guida nella pratica clinica.

Ogni categoria di rischio non comporta "automaticamente" specifiche raccomandazioni su quando iniziare il trattamento, ma per ciascuna fascia di età le decisioni terapeutiche devono tenere conto anche dei modificatori del rischio, del rischio lifetime di MCV, dei benefici derivanti dal trattamento, delle comorbilità, delle condizioni di fragilità e delle preferenze del paziente.

Inoltre è da tenere presente che molti pazienti possono spostarsi verso una categoria di rischio più bassa senza dover necessariamente ricorrere alla terapia farmacologica ma semplicemente smettendo di fumare. Infine, i soggetti di età >70 anni possono essere a rischio molto elevato nonostante abbiano valori ottimali di PAS, e nei soggetti anziani il trattamento ipolipemizzante in prevenzione primaria ha una raccomandazione di Classe IIb ("può essere presa in considerazione") (vedi sezione 4.6).

Nella fascia di età 50-69 anni, un valore soglia di rischio per morte CV a 10 anni del 5% stimato con il precedente algoritmo SCORE corrisponde mediamente ad un valore soglia di rischio per eventi fatali e non fatali a 10 anni del 10% con il nuovo algoritmo SCORE2, dato che circa lo stesso numero di soggetti risultano al di sopra del valore soglia di rischio e si qualificherebbero per il trattamento[68].

In considerazione del fatto che i valori soglia che definiscono il livello di rischio di MCV a 10 anni condizionano la scelta del trattamento ed hanno un impatto sui costi sanitari e sulle risorse disponibili, ciascuna nazione o regione può eventualmente decidere di utilizzare soglie di trattamento superiori o inferiori.

3.2.3.4 Stima del rischio e trattamento dei fattori di rischio in soggetti apparentemente sani di età 50-69 anni

La cessazione del fumo, le raccomandazioni sullo stile di vita e valori di PAS <160 mmHg sono raccomandati in tutti i casi (Figura 6). I soggetti con un rischio per MCV (per eventi aterosclerotici fatali e non fatali) >10% a 10 anni sono generalmente considerati a "rischio molto alto" e si raccomanda il trattamento dei fattori di rischio per MCV, mentre i soggetti con un rischio per MCV compreso tra 5% e <10% a 10 anni sono considerati ad "alto rischio" e deve essere preso in considerazione il trattamento dei fattori di rischio tenendo conto dei modificatori del rischio di MCV, il rischio lifetime e il beneficio del trattamento (nelle regioni a moderato-basso rischio, Box 1) e le preferenze del paziente. I soggetti con un rischio per MCV <5% a 10 anni sono considerati a "rischio moderato-basso" e in linea generale non si rende necessario il trattamento preventivo a meno che non sussistano uno o più modificatori del rischio (vedi sezione 3.3) che possano determinare un aumento del rischio, o il rischio lifetime stimato e il beneficio del trattamento siano ritenuti sostanziali.

3.2.3.5 Stima del rischio e trattamento dei fattori di rischio in soggetti apparentemente sani di età ≥70 anni

La cessazione del fumo, le raccomandazioni sullo stile di vita e valori di PAS <160 mmHg sono raccomandati in tutti i casi (Figura 6). L'età rappresenta il principale determinante del rischio di MCV e in quasi tutti i soggetti di età ≥70 anni il rischio stimato di MCV a 10 anni è al di sopra delle soglie di rischio convenzionali. Inoltre, il beneficio lifetime del trattamento in termini di anni guadagnati liberi da MCV è inferiore nei soggetti anziani. Di conseguenza, nei soggetti apparentemente sani di età ≥70 anni, le soglie di rischio per MCV che determinano l'avvio del trattamento sono più elevate. I soggetti con un rischio per MCV >15% a 10 anni sono generalmente considerati a "rischio molto alto" e si raccomanda il trattamento dei fattori di rischio per ASCVD (nota: nei soggetti apparentemente sani di età ≥70 anni la terapia ipolipemizzante ha una raccomandazione di Classe IIb, cioè "può essere presa in considerazione"; vedi sezione 4.6). I soggetti con un rischio per MCV compreso tra 7.5% e <15% a 10 anni sono considerati ad "alto rischio" e deve essere preso in considerazione il trattamento dei fattori di rischio tenendo conto dei modificatori del rischio di MCV, lo stato di fragilità, il beneficio lifetime del trattamento (nelle regioni a moderato-basso rischio, Box 1), le comorbilità, la politerapia e le preferenze del paziente. In ragione della natura soggettiva di molti di questi fattori, non è possibile definire dei criteri rigorosi in merito a questo. I soggetti con un rischio per MCV <5% a 10 anni sono considerati a "rischio moderato-basso" e in linea generale non si rende necessario il trattamento preventivo a meno che non sussistano uno o più modificatori del rischio (vedi sezione 3.3) che possano determinare un aumento del rischio, o il rischio lifetime stimato e il beneficio del trattamento siano ritenuti sostanziali[75-79].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

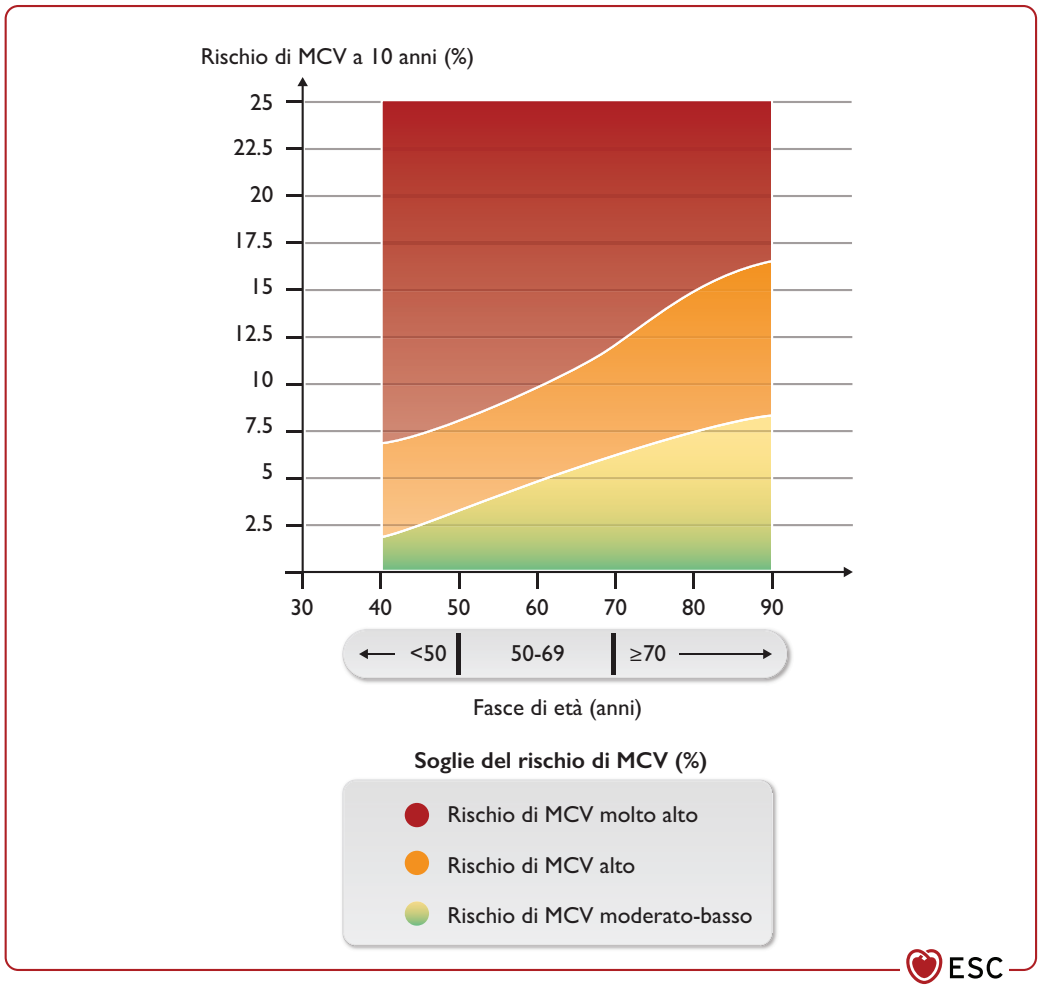

Figura 5. Rappresentazione schematica del progressivo aumento delle soglie del rischio di malattia cardiovascolare (MCV) a 10 anni nelle varie fasce di età.

3.2.3.6 Stima del rischio e trattamento dei fattori di rischio in soggetti apparentemente sani di età <50 anni

La cessazione del fumo, le raccomandazioni sullo stile di vita e valori di PAS <160 mmHg sono raccomandati in tutti i casi (Figura 6). Nei soggetti apparentemente sani e relativamente giovani, il rischio di MCV a 10 anni è mediamente basso, anche in presenza di elevati livelli di fattori di rischio, ma il rischio lifetime di MCV è estremamente elevato. I soggetti apparentemente sani di età <50 anni con un rischio per MCV ≥7.5% a 10 anni sono generalmente considerati a "rischio molto alto" in quanto correlato con un rischio lifetime elevato e si raccomanda il trattamento dei fattori di rischio per ASCVD. I soggetti con un rischio per MCV compreso tra 2.5% e <7.5% a 10 anni sono considerati ad "alto rischio" e deve essere preso in considerazione il trattamento dei fattori di rischio tenendo conto dei modificatori del rischio di MCV, il rischio lifetime, il beneficio del trattamento (nelle regioni a moderato-basso rischio, Box 1) e le preferenze del paziente. I soggetti con un rischio per MCV <2.5% a 10 anni sono considerati a "rischio moderato-basso" e in linea generale non si rende necessario il trattamento preventivo a meno che non sussistano uno o più modificatori del rischio (vedi sezione 3.3) che possano determinare un aumento del rischio, o il rischio lifetime stimato e il beneficio del trattamento siano ritenuti sostanziali (vedi Box 1) (Figura 6)[75-78].

La prospettiva del beneficio lifetime può contribuire a facilitare la comunicazione del rischio nei soggetti di giovane età, come anche discutere della possibilità di prevenire un evento CV devastante nel breve-medio termine nonostante il rischio di MCV a 10 anni sia basso.

Nei soggetti molto giovani (<40 anni), le stime del rischio di MCV e del beneficio lifetime derivante dal trattamento dei fattori di rischio risultano verosimilmente imprecise. A questa età generalmente non viene preso in considerazione il trattamento ipolipemizzante o antipertensivo, ad eccezione di quei pazienti affetti da FH o che presentano specifici disordini pressori. Uno stile di vita sano protratto nel corso della vita assume una valenza ancor più rilevante nei soggetti molto giovani. Alcune analisi di randomizzazione mendeliana hanno documentato molto chiaramente che differenze relativamente minime nei valori di C-LDL e PAS mantenute nel tempo hanno enormi implicazioni sul rischio di MCV nel corso della vita[80].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

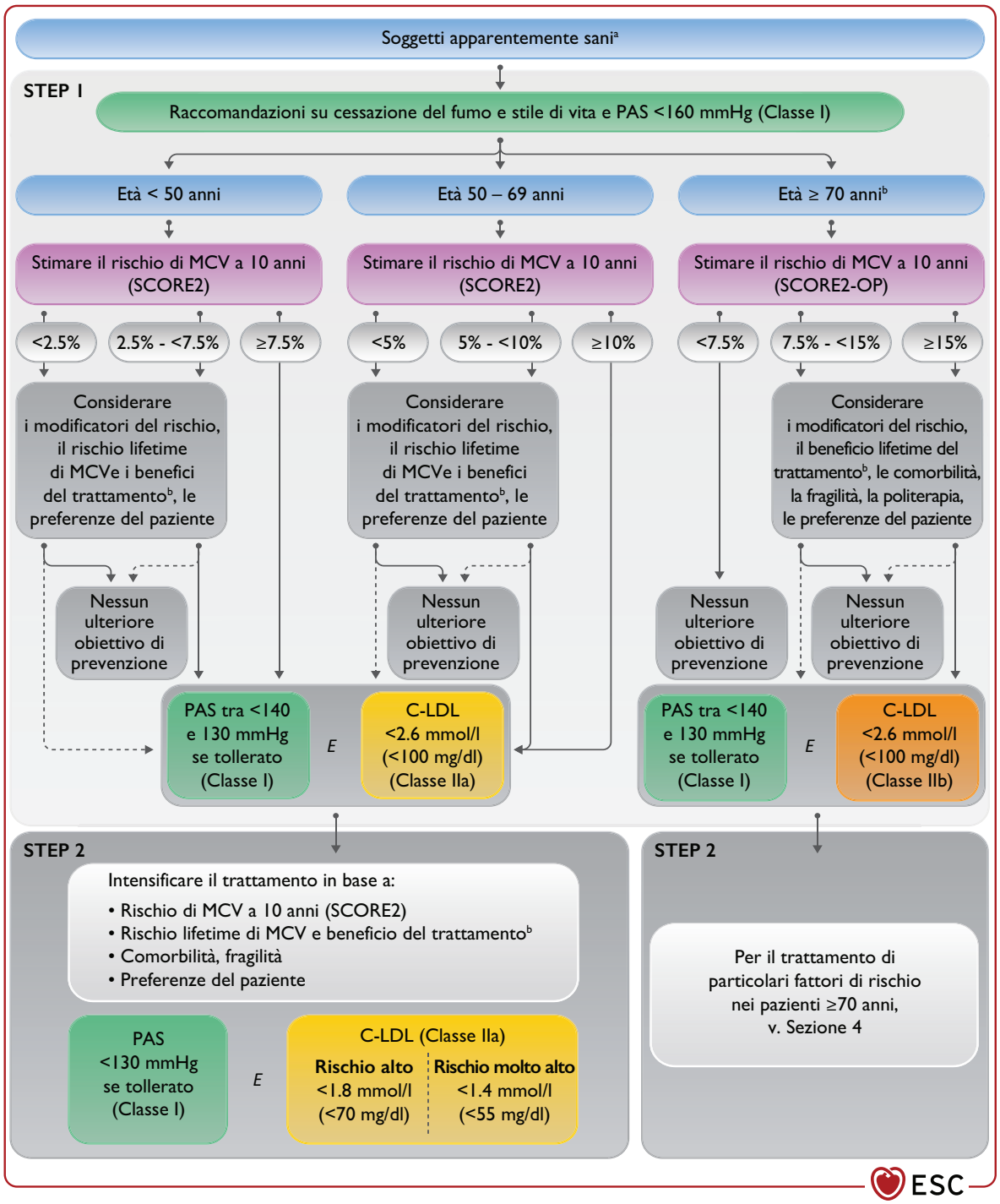

Figura 6. Flowchart per la stima del rischio di malattia cardiovascolare e per il trattamento dei fattori di rischio nei soggetti apparentemente sani. C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; DM, diabete mellito; ESC, Società Europea di Cardiologia; FH, ipercolesterolemia familiare; IRC, insufficienza renale cronica; MCV, malattia cardiovascolare; PAS, pressione arteriosa sistolica; SCORE2, Systematic Coronary Risk Estimation 2; SCORE2-OP, Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons.
Le linee continue rappresentano le opzioni di *default* applicabili alla maggior parte dei soggetti, mentre le linee tratteggiate rappresentano scelte alternative applicabili solo ad una parte di essi in base alle specifiche caratteristiche e condizioni indicate nei riquadri. Gli obiettivi assoluti di trattamento per la PAS (<130 mmHg) e il C-LDL (in base al livello di rischio) riportati nelle relative linee guida ESC[3,4] devono essere perseguiti secondo quanto indicato. L'approccio graduale deve essere applicato nel suo insieme: dopo lo STEP 1, è tassativo valutare l'opportunità di passare allo STEP 2 che prevede l'intensificazione degli obiettivi. Gli score di rischio sono disponibili sia come app per dispositivi mobili come nel caso dell'ESC CVD Risk Calculation (https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Risk-assessment/esc-cvd-risk-calculation-app) sia su siti web (es. www.u-prevent.com).
[a]Ad esclusione dei pazienti con MCV, DM, IRC o FH.
[b]Il modello LIFE-CVD per la stima del rischio lifetime di MCV e del beneficio del trattamento è calibrato per le regioni a rischio moderato-basso (vedi Box 1).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

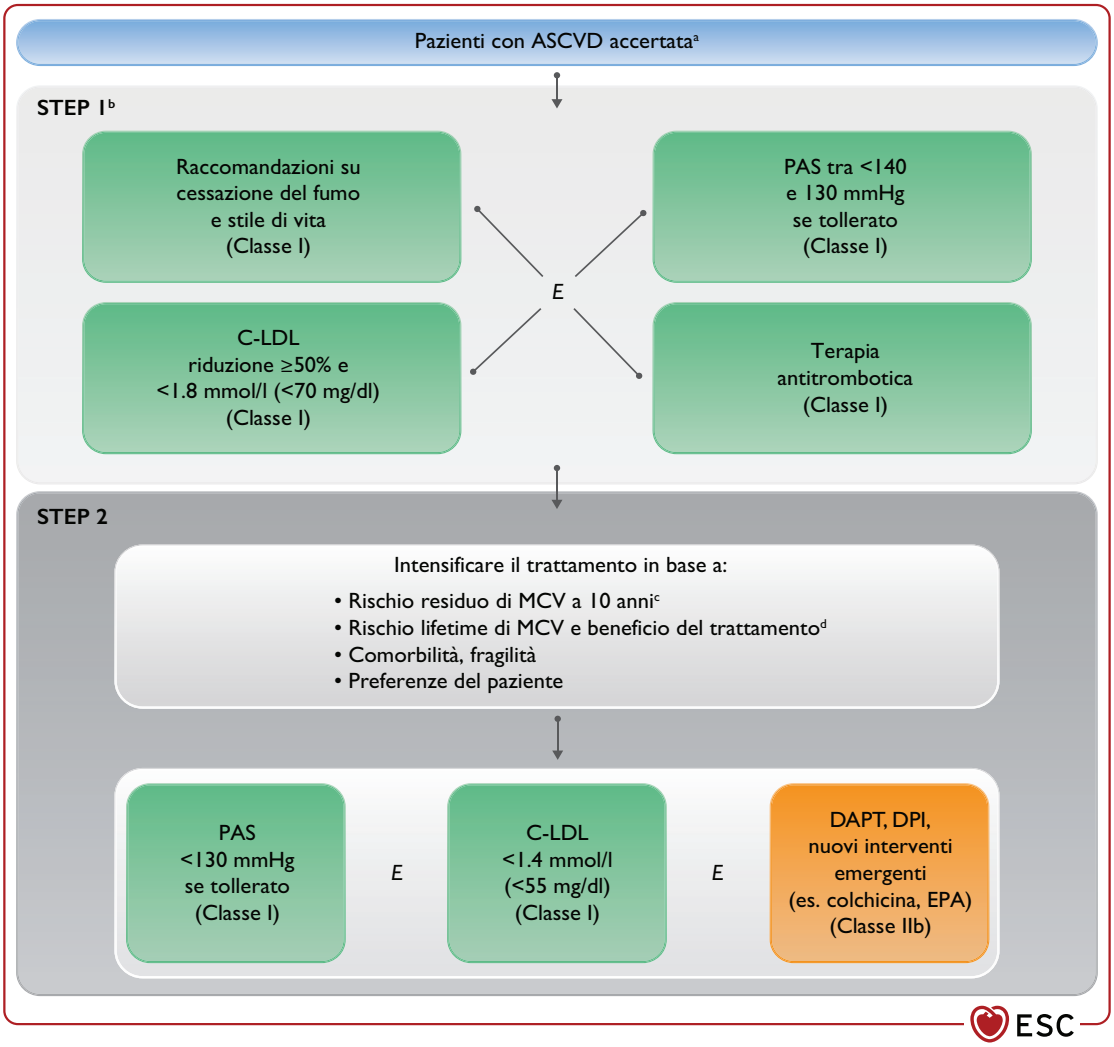

Figura 7. Flowchart per la stima del rischio cardiovascolare e per il trattamento dei fattori di rischio nei pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata (ASCVD).
C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; DAPT, duplice terapia antiaggregante piastrinica; DPI, duplice terapia antitrombotica; EPA, acido eicosapentaenoico; MCV, malattia cardiovascolare; PAS, pressione arteriosa sistolica.
Gli obiettivi assoluti di trattamento per la PAS (<130 mmHg) e il C-LDL (in base al livello di rischio) riportati nelle relative linee guida ESC[3,4] devono essere perseguiti secondo quanto indicato. L'approccio graduale deve essere applicato nel suo insieme: dopo lo STEP 1, è tassativo valutare l'opportunità di passare allo STEP 2.
Gli score di rischio sono disponibili sia come app per i dispositivi mobili come nel caso dell'ESC CVD Risk Calculation (https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Risk-assessment/esc-cvd-risk-calculation-app) sia su siti web (es. www.u-prevent.com).
[a]Per i pazienti affetti da diabete mellito, vedere la relativa flowchart (Figura 8).
[b]Per i pazienti con recente sindrome coronarica acuta, gli obiettivi di trattamento sono parte integrante del programma di riabilitazione cardiaca (Classe I/A).
[c]Per i pazienti di età ≥70 anni, un rischio elevato a 10 anni può associarsi ad un minore beneficio lifetime assoluto del trattamento in ragione della ridotta aspettativa di vita.
[d]Il beneficio lifetime derivante dal trattamento è dato dagli anni di vita guadagnati liberi da MCV per effetto di un determinato intervento o dell'intensificazione del trattamento.

3.2.3.7 Stima del rischio e trattamento dei fattori di rischio nei pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata

I pazienti con ASCVD clinicamente nota sono mediamente a rischio molto alto di eventi CV ricorrenti qualora non si proceda al trattamento dei fattori di rischio e, pertanto, deve essere raccomandato di smettere di fumare e di adottare uno stile di vita sano, nonché deve essere instaurato il trattamento dei fattori di rischio (STEP 1). Nella maggior parte dei pazienti l'ulteriore intensificazione del trattamento mirata a conseguire obiettivi terapeutici più stringenti (STEP 2) determina effetti favorevoli e deve essere definita nel contesto di un processo decisionale condiviso che tenga conto del rischio di MCV a 10 anni, delle comorbilità, del rischio lifetime e del beneficio derivante dal trattamento (Box 1), delle condizioni di fragilità e delle preferenze del paziente (Figura 7).

Una volta iniziato il trattamento dei fattori di rischio ed aver conseguito gli obiettivi terapeutici, deve essere valutato il rischio *residuo* di MCV che è estremamente variabile da un individuo

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

all'altro[81]. Ovviamente i pazienti con recente SCA o affetti da una malattia vascolare progressiva, così come i pazienti diabetici con malattia vascolare, presentano tutti un rischio particolarmente elevato di eventi CV ricorrenti. In altri pazienti con ASCVD accertata, il rischio residuo può essere meno evidente e può essere stimato sulla base di criteri clinici come l'età, i livelli dei fattori di rischio (e le loro variazioni) e i modificatori del rischio, oppure utilizzando un apposito calcolatore.

Il rischio di MCV ricorrente è influenzato principalmente dai classici fattori di rischio, dalla sede della malattia vascolare e dalla funzione renale. Gli strumenti per la stratificazione del rischio in prevenzione secondaria comprendono lo score di rischio SMART (Secondary Manifestations of Arterial Disease; disponibile nell'app ESC CVD Risk Calculation), che consente di stimare il rischio residuo di MCV a 10 anni nei pazienti con ASCVD stabile, vale a dire affetti da CAD, PAD o malattia cerebrovascolare[81], e il modello di rischio EUROASPIRE (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events), che consente di stimare il rischio di eventi CV ricorrenti a 2 anni nei pazienti con CAD stabile[82].

Occasionalmente, il rischio di eventi CV ricorrenti è estremamente elevato nonostante il trattamento convenzionale alle massime dosi tollerate. In questi casi, possono essere presi in considerazione i nuovi trattamenti preventivi, anche se meno consolidati, come la duplice terapia antitrombotica[83], l'icosapent etile[84] o la terapia antinfiammatoria con colchicina (vedi sezione 4.10)[85,86].

3.2.3.8 Stima del rischio e trattamento dei fattori di rischio nei pazienti con diabete mellito di tipo 2

La maggior parte dei pazienti adulti con DM di tipo 2 sono ad alto o altissimo rischio di eventi CV futuri, in particolare dalla mezza età in poi. Il rischio di MCV è mediamente il doppio nei pazienti diabetici, che hanno anche un'aspettativa di vita di 4-6 anni inferiore con un rischio assoluto ancora più elevato in quelli che presentano danno d'organo (TOD). Il DM di tipo 2 aumenta anche il rischio di outcome cardiorenale, in particolare inducendo lo sviluppo di SC e IRC. Il rischio relativo (RR) per MCV è più elevato in caso di insorgenza del diabete in età giovanile ed è leggermente più alto nelle donne rispetto agli uomini[87]. In tutti i pazienti affetti da DM di tipo 2 si raccomanda la cessazione del fumo e l'adozione di uno stile di vita sano, nonché deve essere preso in considerazione il trattamento dei fattori di rischio, almeno in quelli di età >40 anni (vedi sezioni 4.6 e 4.7). Non ultimo, il rischio individuale di eventi CV mostra un range estremamente ampio, soprattutto successivamente al trattamento dei fattori di rischio[88].

I pazienti con DM di tipo 2 e TOD severo (per la relativa definizione vedi Tabella 4) sono da ritenersi a rischio di MCV molto alto, analogamente ai soggetti con MCV accertata (vedi Tabella 4), mentre la maggior parte dei restanti pazienti diabetici rientrano nella categoria ad alto rischio di ASCVD[64], fatta eccezione per quei pazienti con DM ben controllato di breve durata (es. <10 anni) senza evidenza di TOD e senza ulteriori fattori di rischio per ASCVD, che possono essere classificati a rischio di MCV moderato.

Oltre alla sopra descritta suddivisione semiquantitativa in tre categorie di rischio, i modelli di rischio specifici per il DM possono migliorare la stima del rischio, fornendo un'idea dell'impatto del trattamento. In tali modelli è generalmente inclusa la durata del DM, i valori di emoglobina glicata (HbA1c) e la presenza di TOD; fra questi vi sono l'ADVANCE (Action in Diabetes

Box 1. Rischio lifetime di MCV e stima del beneficio del trattamento

La prevenzione delle MCV mediante il trattamento dei fattori di rischio viene generalmente attuata in una prospettiva lifetime. Il rischio lifetime di MCV può essere determinato approssimativamente basandosi sull'esperienza clinica ed avvalendosi di criteri clinici quali l'età, i livelli dei fattori di rischio (e le loro variazioni), i modificatori del rischio, ecc., oppure può essere stimato utilizzando specifici score di rischio lifetime per MCV nei soggetti apparentemente sani, nei pazienti con ASCVD accertata e in quelli con DM di tipo 2[75-77]. Il beneficio lifetime derivante dal trattamento dei fattori di rischio può essere stimato mediante la combinazione di modelli di rischio lifetime con relativi hazard ratio derivati da RCT, metanalisi di RCT o studi di randomizzazione mendeliana, che possono fornire una stima degli effetti del trattamento dei fattori di rischio più a lungo termine. I calcolatori disponibili online (come l'app ESC CVD Risk Calculation) possono essere utilizzati per la stima del beneficio lifetime medio derivante dalla cessazione del fumo (vedi anche Figura 11), dalla terapia ipolipemizzante (vedi anche Figura 12) e dalla terapia antipertensiva (vedi anche Figura 15) a livello del singolo paziente, espresso come anni di vita guadagnati liberi da MCV[78]. Il beneficio lifetime medio è facilmente comprensibile e come tale, oltre a facilitare la comunicazione al paziente dei potenziali effetti favorevoli derivanti dal trattamento nell'ottica di una decisione condivisa, può contribuire ad incentivare il suo coinvolgimento, nonché a migliorare l'auto-efficacia e l'aderenza alle modifiche dello stile di vita e alla terapia farmacologica.

Il rischio lifetime consiste nello stimare l'età in cui un soggetto avrà il 50% delle probabilità di andare incontro ad un evento di MCV o ad un evento fatale. Il beneficio lifetime consiste nella differenza numerica dell'età stimata in cui un soggetto avrà il 50% delle probabilità di andare incontro ad un evento di MCV o ad un evento fatale qualora sia stato sottoposto o meno al trattamento suggerito. Al momento non esistono delle esplicite soglie di trattamento per la stima del beneficio lifetime medio. Inoltre, la stima del beneficio lifetime individuale deve essere elaborata nell'ottica della durata prevista del trattamento che, se a tempo indefinito, sarà più lunga nei soggetti di giovane età rispetto a quelli di età avanzata. Sia l'effetto che la durata del trattamento determinano a livello individuale il "ritorno sull'investimento" del trattamento dei fattori di rischio. Il beneficio minimo che si vuole ottenere da un determinato trattamento deve essere definito all'interno di un processo decisionale condiviso che vede coinvolti congiuntamente l'operatore sanitario e il paziente, tenendo conto delle preferenze del paziente, degli eventuali effetti nocivi derivanti dal trattamento e dei costi.

ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; DM, diabete mellito; MCV, malattia cardiovascolare; RCT, studio randomizzato controllato.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

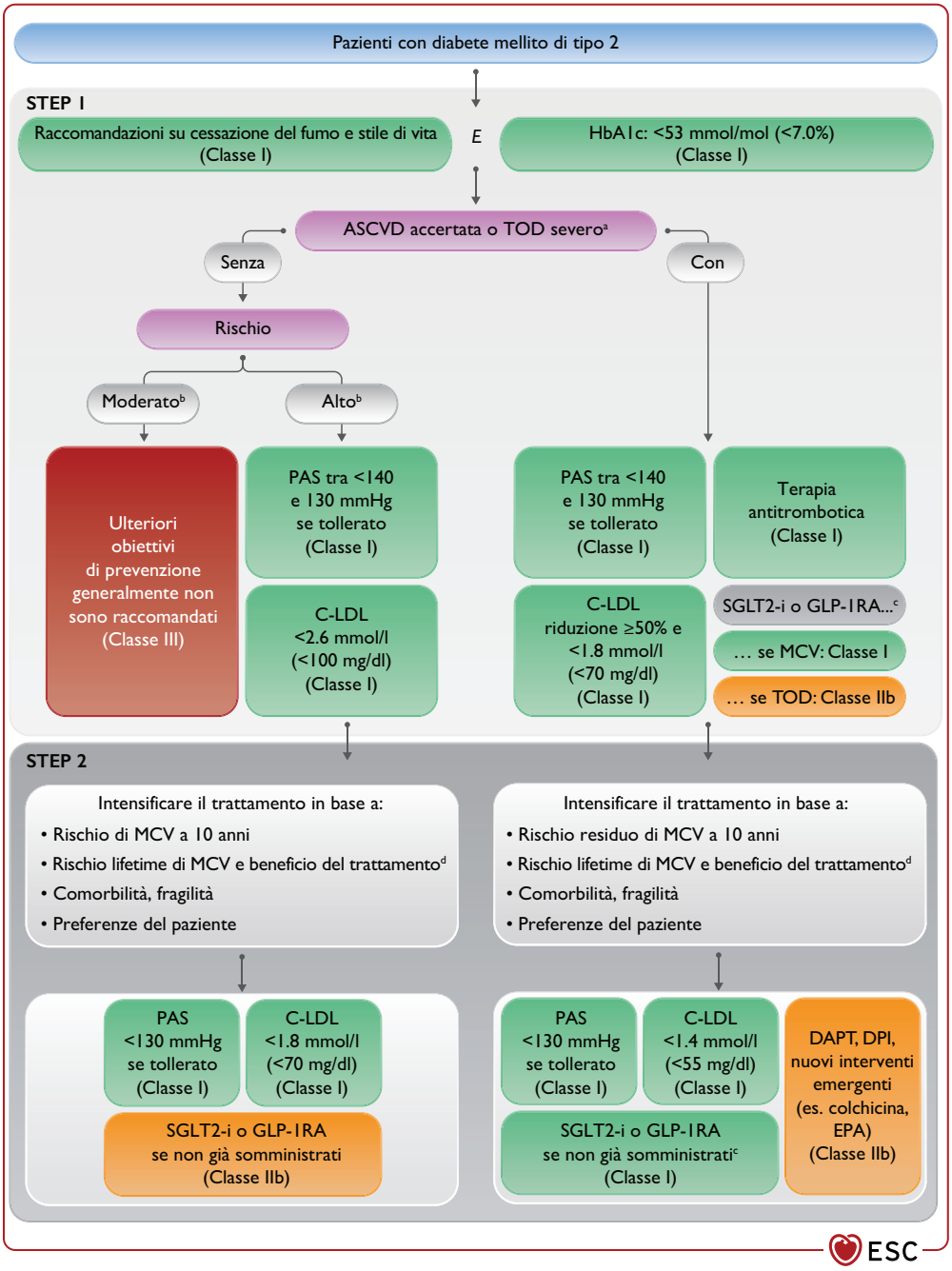

Figura 8. Flowchart per la stima del rischio cardiovascolare e per il trattamento dei fattori di rischio nei pazienti con diabete mellito (DM) di tipo 2. ACR, rapporto albumina/creatinina; ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; DAPT, duplice terapia antiaggregante piastrinica; DPI, duplice terapia antitrombotica; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; EPA, acido eicosapentaenoico; ESC, Società Europea di Cardiologia; GLP-1RA, agonista recettoriale del glucagon-like peptide 1; MCV, malattia cardiovascolare; PAS, pressione arteriosa sistolica; SGLT2-i, inibitore del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2; TOD, danno d'organo.
Gli obiettivi assoluti di trattamento per la PAS (<130 mmHg) e il C-LDL (in base al livello di rischio) riportati nelle relative linee guida ESC[3,4] devono essere perseguiti secondo quanto indicato. L'approccio graduale deve essere applicato nel suo insieme: dopo lo STEP 1, è tassativo valutare l'opportunità di passare allo STEP 2.
Gli score di rischio sono disponibili sia come app per i dispositivi mobili come nel caso dell'ESC CVD Risk Calculation (https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Risk-assessment/esc-cvd-risk-calculation-app) sia su siti web (es. www.u-prevent.com).
[a]Per TOD severo si intende il riscontro di una o più delle seguenti condizioni: eGFR <45 ml/min/1.73 m^2 indipendentemente dall'albuminuria; eGFR 46-59 ml/min/1.73 m^2 e microalbuminuria (ACR 30-300 mg/g o 3-30 mg/mmol); proteinuria (ACR >300 mg/g o >30 mg/mmol); presenza di malattia microvascolare in almeno tre differenti territori (es. microalbuminuria associata a retinopatia e neuropatia).
[b]Vedi Tabella 4 per le categorie di rischio di MCV.
[c]Nei pazienti con SC come patologia dominante o con IRC sono raccomandati gli SGLT2-i, mentre nei pazienti post-ictus è raccomandato il trattamento con GLP-1RA.
[d]Il beneficio lifetime derivante dal trattamento è dato dagli anni di vita guadagnati liberi da MCV per effetto di un determinato intervento o dell'intensificazione del trattamento. Vedi Box 1.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

Raccomandazioni per la stima del rischio di malattia cardiovascolare

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Nei soggetti apparentemente sani di età <70 anni senza ASCVD accertata, DM, IRC o dislipidemie genetiche/rare o disordini pressori è raccomandata la stima del rischio di MCV fatale e non fatale a 10 anni mediante il sistema SCORE2[68].	I	B
Nei soggetti apparentemente sani di età ≥70 anni senza ASCVD accertata, DM, IRC o dislipidemie genetiche/rare o disordini pressori è raccomandata la stima del rischio di MCV fatale e non fatale a 10 anni mediante il sistema SCORE2-OP[72].	I	B
Nei soggetti apparentemente sani, dopo aver stimato il rischio di MCV fatale e non fatale a 10 anni, devono essere presi in considerazione il rischio lifetime ed i benefici derivanti dal trattamento, i modificatori del rischio, la fragilità, la politerapia e le preferenze del paziente.	IIa	C
I pazienti con ASCVD accertata e/o DM e/o malattia renale moderato-severa e/o dislipidemie genetiche/rare o disordini pressori devono essere considerati a rischio elevato o molto elevato di MCV[75,77,81,88-90].	I	A
Nei soggetti apparentemente sani a rischio alto o molto alto di MCV, così come nei pazienti con ASCVD accertata e/o DM, è raccomandato un approccio graduale di intensificazione del trattamento dei fattori di rischio, tenendo in considerazione il rischio di MCV, i benefici derivanti dal trattamento dei fattori di rischio, i modificatori del rischio, le comorbilità e le preferenze del paziente[66,67].	I	B
Il trattamento dei fattori di rischio per ASCVD è raccomandato nei soggetti apparentemente sani senza DM, IRC o dislipidemie genetiche/rare o disordini pressori ma che presentano un rischio di MCV molto alto (SCORE2 ≥7.5% se di età <50 anni; SCORE2 ≥10% se di età 50-69 anni; SCORE2-OP ≥15% se di età ≥70 anni)[68,72].	I	C
Il trattamento dei fattori di rischio per ASCVD deve essere preso in considerazione nei soggetti apparentemente sani senza DM, IRC o dislipidemie genetiche/rare o disordini pressori ma che presentano un alto rischio di MCV (SCORE2 tra 2.5% e <7.5% se di età <50 anni; SCORE2 tra 5% e <10% se di età 50-69 anni; SCORE2-OP tra 7.5% e <15% se di età ≥70 anni), tenendo conto dei modificatori del rischio di MCV, del rischio lifetime, dei benefici derivanti dal trattamento e delle preferenze del paziente.	IIa	C

ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; DM, diabete mellito; IRC, insufficienza renale cronica (per la relativa definizione vedi Tabella 4); MCV, malattia cardiovascolare; SCORE2, Systematic Coronary Risk Estimation 2; SCORE2-OP, Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

and Vascular Disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation), che consente di stimare il rischio di MCV a 10 anni, e lo score di rischio UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) disponibile nel Regno Unito, che consente di stimare il rischio di MCV fatale e non fatale. Si raccomanda comunque prudenza nell'utilizzare tali calcolatori, in quanto entrambi si basano sui risultati di studi di coorte ormai datati[89,90] (Figura 8).

L'intensificazione del trattamento dei fattori di rischio (STEP 2) deve necessariamente essere presa in considerazione in tutti i pazienti, tenendo conto del rischio di MCV a 10 anni, delle comorbilità, del rischio lifetime e del beneficio del trattamento (Box 1), dello stato di fragilità e delle preferenze del paziente nel contesto di un processo decisionale condiviso[75].

3.2.3.9 Stima del rischio e trattamento dei fattori di rischio nei soggetti con diabete mellito di tipo 1

I soggetti con DM di tipo 1 presentano un rischio più elevato di MCV e in caso di insorgenza precoce gli anni di vita persi sono superiori nelle donne rispetto agli uomini, per lo più a causa di MCV[91]. Il RR di MCV è mediamente più elevato nel DM di tipo 1 rispetto al DM di tipo 2, in conseguenza dei 30-40 anni in media in più del protrarsi dell'iperglicemia, ed i classici fattori di rischio hanno un forte impatto sull'outcome CV[92]. Il rischio di MCV è andato diminuendo nel tempo, in maniera commisurata al miglioramento dell'aspettativa di vita[93]. Il rischio lifetime di MCV nel DM di tipo 1 è più elevato in presenza di uno scarso controllo glicemico, di una classe sociale più bassa e dell'insorgenza del diabete in età giovanile. Il rischio assoluto di eventi CV o di mortalità CV è più alto in assoluto tra i soggetti con evidenza di malattia microvascolare, in particolare se sussistono complicanze renali, ed è fortemente influenzato dall'età. Per la stratificazione del rischio di MCV nei pazienti con DM di tipo 1 ci si può avvalere della stessa classificazione prevista per i soggetti con DM di tipo 2, così come sintetizzata nella Tabella 4, anche se per il DM di tipo 1 il livello di evidenza è più basso.

3.2.4 Comunicazione del rischio di malattia cardiovascolare

Il primo passo verso una riduzione del rischio di MCV a livello individuale consiste in un'appropriata valutazione del rischio e in un'efficace comunicazione del rischio e della riduzione attesa del rischio mediante il trattamento dei fattori di rischio. Le interazioni tra paziente e medico sono complesse e la comunicazione del rischio non è sempre facile[94,95]. Non esiste un approccio che possa definirsi "corretto", piuttosto questo dipenderà dalle preferenze e dalla comprensione di ciascun paziente, che possono differire secondo il livello di istruzione e la capacità di calcolo. La percezione del rischio è anche fortemente influenzata da fattori emotivi come la paura, l'ottimismo, ecc. ("i pazienti non pensano al rischio ma lo avvertono")[96].

È importante approfondire se il paziente sia in grado di capire il suo rischio, la riduzione attesa del rischio ed i pro e i contro dell'intervento, così come è importante identificare ciò che più conta per lui. Ad esempio, un paziente può essere determinato a voler vivere senza dover assumere farmaci, mentre un altro può essere meno propenso a cambiare il proprio stile di vita. In termini di outcome, per qualcuno è fondamentale ridurre il rischio di mortalità, mentre per altri è più importante il rischio di malattia. Il rischio a breve termine può motivare alcuni pazienti, mentre il beneficio lifetime (vedi Box

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

Raccomandazione per la comunicazione del rischio di malattia cardiovascolare

Raccomandazione	Classe[a]	Livello[b]
Si raccomanda una discussione informata circa il rischio di MCV ed i benefici derivanti dal trattamento da personalizzare in base alle necessità del singolo paziente[96].	I	C

MCV, malattia cardiovascolare.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

Raccomandazioni per i modificatori del rischio di malattia cardiovascolare

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
I sintomi dello stress e i fattori stressanti psicosociali possono influire sul rischio di MCV e deve esserne presa in considerazione una loro valutazione[100-102].	IIa	B
La quantificazione del CAC può essere presa in considerazione per una migliore classificazione del rischio nei soggetti con livelli di rischio prossimi alla soglia decisionale di trattamento. Qualora la determinazione del CAC non sia disponibile o fattibile, in alternativa può essere considerata la presenza di placche aterosclerotiche all'ultrasonografia carotidea[103,104].	IIb	B
In determinati sottogruppi etnici deve essere preso in considerazione di moltiplicare il rischio stimato per il rischio relativo[105].	IIa	B
La raccolta routinaria di altri potenziali modificatori del rischio, come gli score di rischio genetici, i biomarcatori circolanti e urinari o i test vascolari o di imaging (in aggiunta alla determinazione del CAC o all'ultrasonografia carotidea per l'identificazione di placche), non è raccomandata.	III	B

CAC, calcio coronarico; MCV, malattia cardiovascolare.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

1) può avere un maggiore impatto in altri. In linea generale, i supporti visivi (grafici, ecc.) contribuiscono ad una migliore comprensione del rischio, dove la riduzione del rischio assoluto viene più facilmente compresa della riduzione del RR, mentre il concetto del "numero necessario di soggetti da trattare" è di più difficile comprensione.

Nei soggetti apparentemente sani, l'approccio standard consiste nel determinare il rischio assoluto a 10 anni di un evento CV utilizzando i modelli SCORE2 o SCORE2-OP, disponibili nell'app ESC CVD Risk Calculation (https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Risk-assessment/esc-cvd-risk-calculation-app) o sui siti web https://www.heartscore.org o https://www.u-prevent.com. In particolari situazioni, si può decidere di esprimere il rischio in termini diversi dal rischio assoluto a 10 anni, come nel caso di soggetti giovani o molto anziani. Nei soggetti giovani, il rischio lifetime potrebbe essere più informativo, in quanto il rischio di MCV a 10 anni è solitamente basso anche in presenza di fattori di rischio, mentre nei soggetti di età avanzata è necessaria una stima specifica del rischio che tenga conto del rischio cumulativo di morte derivante dalla concomitanza di condizioni correlate a MCV[78]. Si raccomanda di non traslare direttamente il RR in decisioni terapeutiche, in quanto il rischio assoluto resta comunque il criterio primario per sancire l'inizio del trattamento.

Una modalità alternativa per esprimere il rischio individuale consiste nel calcolare l'età in funzione del rischio. In un soggetto che presenta una serie di fattori di rischio per ASCVD, l'età in funzione del rischio corrisponde all'età di un individuo che, a parità di livello di rischio, mostra livelli ottimali dei fattori di rischio. Questo è un modo semplice ed intuitivo per spiegare ad un giovane individuo come, pur presentando un rischio assoluto basso, possa avere un RR elevato per MCV, con conseguente riduzione dell'aspettativa di vita qualora non vengano adottate delle misure preventive. L'età in funzione del rischio può essere anche determinata utilizzando l'algoritmo di calcolo automatico facente parte dell'HeartScore (https://www.heartscore.org/)[97-99].

Il rischio di MCV può anche essere espresso nell'orizzonte temporale dell'intera vita piuttosto che limitato a 10 anni, utilizzando ad esempio il sistema di calcolo LIFE-CVD (LIFE-time-perspective CardioVascular Disease, disponibile nell'app ESC CVD Risk Calculation o sul sito web https://www.u-prevent.com). Tali modelli predittivi del rischio di MCV lifetime consentono di stimare il rischio cumulativo derivante anche da condizioni patologiche concomitanti in rapporto alla speranza di vita di un individuo. Un approccio analogo può essere applicato per calcolare il beneficio lifetime delle misure preventive[78], espresso come anni di vita guadagnati liberi da MCV, che essendo un concetto può facilmente comprensibile per il paziente può essere d'aiuto nel contesto di un processo decisionale condiviso.

3.3 Potenziali modificatori del rischio

Oltre ai classici fattori di rischio per MCV inclusi nelle carte del rischio, esistono altri fattori di rischio o un altro genere di informazioni sul singolo paziente che possono influire sulla determinazione del rischio, la cui valutazione deve essere presa in considerazione nelle seguenti circostanze:

- Quando consentano di migliorare le misure per la stima del rischio, potendo così differenziare o riclassificare il rischio (es. mediante il calcolo dell'indice netto di riclassificazione)
- Quando sia chiaro l'impatto sulla salute pubblica (es. il numero necessario di soggetti da sottoporre a screening o il beneficio netto)
- Quando siano misurabili nella pratica clinica quotidiana
- Quando forniscano informazioni non solo su quanto aumenta il rischio in caso di risultati sfavorevoli ma anche di quanto diminuisce il rischio in caso di risultati favorevoli
- Quando i dati della letteratura su un determinato modificatore del rischio non siano alterati da bias di pubblicazione.

Solamente pochissimi modificatori del rischio rispondono ai criteri sopra menzionati e le metanalisi disponibili in questo ambito sono gravate da evidenti bias di pubblicazione[106].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

Inoltre, resta in gran parte da definire come poter integrare queste informazioni aggiuntive nei parametri standard inclusi nei calcolatori del rischio, così come non esistono di fatto dati derivati da RCT che abbiano valutato se tale integrazione possa tradursi in una diminuzione degli esiti avversi.

La valutazione dei potenziali modificatori del rischio sembra particolarmente utile in quei soggetti che presentano un livello di rischio prossimo alla soglia decisionale, mentre nei soggetti a rischio molto elevato o basso difficilmente l'impatto delle informazioni aggiuntive sarà tale da determinare un cambiamento delle decisioni gestionali, e numerosi soggetti ricadono proprio in questa "zona grigia". Pertanto questo approccio può rivelarsi poco praticabile se i modificatori del rischio diventano sempre più complessi o persino costosi nei casi in cui comporta il ricorso ad alcune tecniche di imaging.

Se il profilo dei modificatori del rischio è già di per sé sfavorevole (o favorevole), bisogna evitare di utilizzare tali modificatori unicamente per ottenere una stima del rischio ancora più elevata (o più bassa), poiché se la presenza di un modificatore del rischio sfavorevole comporta verosimilmente una stima del rischio più elevata, di contro un profilo più favorevole rispetto a quello atteso sulla base di altre caratteristiche del paziente genera necessariamente un effetto opposto. Infine è importante tenere presente che per quanto il livello di rischio assoluto stimato possa essere influenzato dai modificatori del rischio, l'entità della variazione è comunque generalmente inferiore ai RR (indipendenti) riportati nella letteratura[107].

Sulla base delle considerazioni sopra descritte, in questa sezione viene fornita una sintesi dei dati della letteratura sui modificatori del rischio più diffusi.

3.3.1 Fattori psicosociali

Lo stress psicosociale è associato allo sviluppo e alla progressione di ASCVD secondo una relazione dose-risposta, indipendentemente dai classici fattori di rischio e dal sesso. Il concetto di stress psicosociale si riferisce ai sintomi da stress (come nel caso dei disturbi mentali), nonché a quei fattori di stress personali come il senso di solitudine o avvenimenti critici della vita. I soggetti con stress psicosociale presentano generalmente un RR compreso tra 1.2 e 2.0[108,109] (Tabella 4 dell'Addenda online). Al contrario, alcuni indicatori di salute mentale come l'ottimismo o una spiccata determinazione sono associati a livelli di rischio inferiori[109]. Lo stress psicosociale ha effetti biologici diretti, ma è anche strettamente correlato a fattori di rischio socioeconomici e comportamentali (es. fumo, scarsa aderenza)[100,109-113]. Per quanto l'associazione tra stress psicosociale e salute CV sia ampiamente documentata, solamente l'"esaurimento vitale" si è dimostrato in grado di migliorare la riclassificazione del rischio[101]. In considerazione dell'importanza dei sintomi da stress nei pazienti con ASCVD, alcune linee guida e statement scientifici raccomandano di eseguire lo screening per lo stress psicologico[113-115] (Box 2 e Tabella 5 dell'Addenda online). Un recente studio di coorte prospettico con un follow-up mediano di 8.4 anni ha riportato effetti favorevoli dello screening per la depressione sugli eventi maggiori di ASCVD[102].

3.3.2 Etnia

Numerosi cittadini europei sono originari di paesi come l'India, la Cina, il Nord Africa e il Pakistan e, in ragione dell'estrema variabilità dei fattori di rischio per ASCVD nei diversi gruppi di immigrati, non esiste uno score di rischio per MCV che si adatti in maniera adeguata in ciascuno di essi ma piuttosto sarebbe utile applicare un fattore moltiplicatore che tenga conto del rischio di MCV in funzione dell'etnia indipendentemente dagli altri fattori di rischio inclusi nello score. I dati contemporanei più rilevanti provengono dai risultati ottenuti con il modello QRISK3 sviluppato nel Regno Unito[105], focalizzato tuttavia su un ampio range di outcome CV e non semplicemente sulla mortalità CV.

Gli immigrati sud-asiatici (in particolare indiani e pakistani) presentano un'elevata incidenza di MCV indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio, mentre nella maggior parte degli altri gruppi etnici il rischio aggiustato di MCV sembra inferiore. Le motivazioni alla base di tali differenze, così come il rischio associato ad etnie diverse, non sono state adeguatamente studiate. Pertanto, sulla base dei dati riportati nel Regno Unito, nello stimare il rischio di MCV mediante un calcolatore automatico devono essere applicati i fattori correttivi sottoriportati[105]. Teoricamente, il RR dovrebbe essere definito utilizzando calcolatori specifici per ciascun paese in quanto l'etnia può avere un impatto variabile a seconda delle regioni e del modello utilizzato.

- Nei sud-asiatici: moltiplicare il rischio per 1.3 negli indiani e nei bangladesi e per 1.7 nei pakistani.
- Nei restanti asiatici: moltiplicare il rischio per 1.1.
- Negli afro-caraibici: moltiplicare il rischio per 0.85.
- Nei sub-sahariani e nei cinesi: moltiplicare il rischio per 0.7.

Box 2. Elementi fondamentali per la valutazione dei fattori di rischio psicosociali

Valutazione diagnostica simultanea	Almeno un paziente su 5 soffre di disturbi mentali che si manifestano generalmente con sintomi fisici (es. senso di costrizione al torace, affanno), per cui il medico deve prestare attenzione alle cause sia somatiche che emotive dei sintomi.
Screening	Si raccomanda di utilizzare gli strumenti di screening per la valutazione degli stati depressivi, d'ansia e di insonnia (es. il Patient Health Questionnaire[116], vedi Tabella 5 dell'Addenda online)[117,118].
Fattori di stress	Ci sono delle semplici domande da porre durante una conversazione sui fattori di stress significativi[112]: ti senti stressato al lavoro? hai difficoltà economiche? hai problemi familiari? ti senti solo? ti è accaduto quale evento stressante?
Necessità di supporto alla salute mentale	Ti interessa intraprendere un percorso di sostegno psicologico o di salute mentale?

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

3.3.3 Imaging

3.3.3.1 Calcio coronarico

La quantificazione del calcio coronarico (CAC) in aggiunta ai tradizionali fattori di rischio può determinare una riclassificazione del rischio di MCV portando a stimare un rischio più elevato o più basso, e può quindi essere presa in considerazione in soggetti di entrambi i sessi che presentano livelli di rischio prossimi alla soglia decisionale[103,104]. Tuttavia, la fattibilità e la costo-efficacia della quantificazione del CAC su larga scala deve necessariamente essere valutata a livello loco-regionale (vedi sezione 2.3 sulla costo-efficacia). Nel caso si riscontri la presenza di calcificazioni coronariche, l'estensione del CAC deve essere confrontata con quella attesa in un paziente dello stesso sesso e di pari età. Un CAC score più elevato del previsto comporta un aumento del rischio stimato, laddove un CAC score più basso del previsto si associa ad un rischio inferiore rispetto a quello stimato. La quantificazione del CAC non fornisce un'informazione diretta sul burden totale di placca, né sulla severità di una stenosi, e nei pazienti di mezza età con placche lipidiche non calcifiche il CAC score può risultare basso se non addirittura pari a zero. Si invitano i medici a consultare i protocolli esistenti per i dettagli su come valutare e interpretare il CAC score.

3.3.3.2 Angio-tomografia computerizzata con mezzo di contrasto

L'angio-tomografia computerizzata con mezzo di contrasto (CCTA) consente di identificare la presenza di stenosi coronariche e di prevenire l'occorrenza di eventi cardiaci[119]. Nello studio SCOT-HEART (Scottish Computed Tomography of the Heart) è stata documentata una riduzione dell'incidenza di morte coronarica e infarto miocardico a 5 anni nei pazienti con dolore toracico stabile sottoposti a CCTA[120]. La riduzione del RR di infarto miocardico è risultata simile a quella dei pazienti con dolore toracico di origine non cardiaca. Resta da definire se la CCTA contribuisca ad una più accurata classificazione del rischio e se abbia un valore prognostico aggiuntivo rispetto al CAC score.

3.3.3.3 Ultrasonografia carotidea

La determinazione sistematica dello spessore medio-intimale (IMT) allo scopo di migliorare la stima del rischio non è raccomandata in quanto non esistono metodi di misurazione standardizzi e l'IMT non conferisce alcun valore aggiunto nel predire lo sviluppo di eventi CV futuri, persino nei soggetti a rischio intermedio[121].

La placca carotidea viene definita generalmente come un ispessimento parietale focale di almeno il 50% rispetto alla parete vasale circostante o come un IMT ≥1.5 mm con protrusione focale all'interno del lume del vaso[122]. Sebbene le evidenze disponibili siano più limitate rispetto a quelle sull'utilizzo del CAC score, la valutazione della placca all'ultrasonografia carotidea potrebbe contribuire a riclassificare il rischio di MCV e può essere presa in considerazione come modificatore del rischio nei pazienti a rischio intermedio quando non sia possibile ottenere la quantificazione del CAC.

3.3.3.4 Rigidità arteriosa

La rigidità arteriosa viene solitamente definita in base alla misurazione della velocità di propagazione dell'onda di polso aortica o all'"augmentation index". Alcuni studi indicano che la rigidità arteriosa costituisce un fattore predittivo di eventi CV futuri e consente di migliorare la classificazione del rischio[123], ma le difficoltà di misurazione e la presenza di evidenti bias di pubblicazione[106] ne precludono un utilizzo diffuso.

3.3.3.5 Indice caviglia-braccio

Un indice caviglia-braccio (ABI) <0.9 si riscontra nel 12-27% dei soggetti di mezza età, di cui circa il 50-89% non presenta una tipica claudicatio[124]. Stando ai risultati di una metanalisi di dati individuali, la potenziale capacità di riclassificazione del rischio dell'ABI è limitata, ad eccezione forse per le donne a rischio intermedio[125].

3.3.3.6 Ecocardiografia

In considerazione del fatto che non esistono solide evidenze a sostegno della capacità dell'ecocardiografia di migliorare la classificazione del rischio di MCV, l'uso di tale metodica di imaging non è raccomandato ai fini di una stima più accurata del rischio CV.

3.3.4 Fragilità

La fragilità è una condizione multidimensionale indipendente dall'età e dallo stato di multimorbilità, che rende l'individuo più vulnerabile agli effetti dei fattori stressanti e costituisce un fattore di rischio funzionale per outcome avverso, tra cui un'elevata morbilità e mortalità CV e non CV[126,127].

La fragilità non si identifica con l'invecchiamento e le due condizioni non devono essere confuse. L'incidenza della fragilità aumenta con l'avanzare dell'età, anche se individui della stessa stessa età cronologica possono differire significativamente in termini di stato di salute e vitalità. Dal punto di vista clinico (incluse le caratteristiche tipiche della fragilità) e degli outcome clinici "hard" (inclusi gli eventi CV) l'"età biologica" è di gran lunga più importante[126,127]. Allo stesso modo, sebbene la presenza di comorbilità possa esacerbare la fragilità di una persona, la fragilità deve essere distinta dalla multimorbilità (vedi sezione 6.7).

Lo screening della fragilità è indicato in tutti i pazienti anziani, ma deve essere eseguito anche in ogni individuo indipendentemente dalla sua età se a rischio di invecchiamento accelerato[126,127]. La maggior parte degli strumenti prende in considerazione le caratteristiche della fragilità come la lentezza nel cammino, la debolezza muscolare, la scarsa attività fisica, l'esauribilità e il calo ponderale involontario (es. la scala Fried, la Short Physical Performance Battery, la Clinical Frailty Scale di Rockwood, la forza di presa della mano, la velocità dell'andatura)[126-129]. La valutazione della fragilità è importante in ciascuna fase della traiettoria dell'ASCVD, ma è più difficile da eseguire durante un evento acuto CV, nel qual caso si deve fare riferimento all'anamnesi o rimandare la valutazione dopo il ripristino della stabilità clinica.

La fragilità rappresenta un potenziale modificatore del rischio globale di MCV e il suo impatto sul rischio di MCV è stato dimostrato su tutto lo spettro delle ASCVD, compresi i soggetti con fattori di rischio per ASCVD, i pazienti con ASCVD subclinica o stabile, con sindromi cerebrali e coronariche acute o con SC[126-130], nei quali la fragilità di per sé invece dei classici fattori di rischio per MCV si è rivelata fattore predittivo della mortalità da ogni causa e CV nei soggetti molto anziani[130,131]. È da sottolineare tuttavia che non è stata testata formalmente la capacità delle misure di fragilità nel migliorare la stima del

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

rischio di MCV e, pertanto, non ne viene raccomandata l'integrazione nella valutazione formale del rischio di MCV.

È importante tenere presente che la fragilità può influenzare il trattamento. Gli interventi di tipo non farmacologico (es. alimentazione equilibrata, supplementazione di micronutrienti, esercizio fisico, attività sociali) volti a prevenire, mitigare o superare la fragilità sono della massima importanza[126,127,132]. In termini di terapia farmacologica o impianto di dispositivi, la valutazione della fragilità non costituisce un metodo per determinare l'eleggibilità ad un determinato trattamento, ma piuttosto serve a delineare un programma di cura individualizzato con priorità predefinite. I soggetti fragili presentano spesso multiple comorbilità ed assumono politerapie, rendendoli verosimilmente maggiormente suscettibili agli effetti collaterali dei farmaci o allo sviluppo di gravi complicanze durante le procedure invasive e chirurgiche[126,127].

3.3.5 Storia familiare

Una storia familiare di MCV precoce rappresenta un indicatore semplice del rischio di sviluppare un evento CV e riflette l'interazione tra fattori genetici ed ambientali. Nei pochi studi che hanno preso in esame l'impatto sia della storia familiare che dei fattori genetici, la storia familiare è risultata significativamente associata all'incidenza di eventi CV dopo aggiustamento per lo score di rischio genetico[134,135]. Ciononostante, la storia familiare contribuisce in maniera solo marginale a perfezionare la predizione di eventi CV in aggiunta ai tradizionali fattori di rischio per ASCVD[137-141], probabilmente quale conseguenza delle differenti definizioni di storia familiare adottate e del fatto che i tradizionali fattori di rischio per ASCVD rendono ragione in larga misura dell'impatto della storia familiare.

La presenza di una storia familiare di MCV precoce è un'informazione semplice ed economica da ottenere che può indurre ad eseguire una valutazione più approfondita del rischio[136].

3.3.6 Genetica

Per quanto l'eziologia dell'ASCVD abbia una componente genetica, questa informazione non è attualmente utilizzata per definire gli approcci preventivi[142]. I progressi compiuti nell'elaborazione degli score di rischio poligenico per la stratificazione del rischio potrebbero portare ad un maggiore utilizzo della genetica a fini preventivi[143-145]. Nell'ambito delle ASCVD resta tuttavia dibattuto quali siano i geni ed i rispettivi polimorfismi a singolo nucleotide da includere e se debba essere utilizzato uno score di rischio poligenico specifico per i fattori di rischio o per l'outcome[146]. Gli score di rischio poligenico hanno dimostrato di avere un certo potenziale nel migliorare la stima del rischio di ASCVD in prevenzione primaria[147-149], ma l'accuratezza predittiva incrementale è relativamente modesta e sono necessarie ulteriori valutazioni sia negli uomini che nelle donne[150,151]. Sono inoltre necessarie ulteriori evidenze sull'utilità clinica degli score di rischio poligenico in altri contesti clinici, come ad esempio nei pazienti con preesistente ASCVD[152].

3.3.7 Determinanti socioeconomici

Un livello socioeconomico basso e lo stress lavorativo si associano in maniera indipendente al rischio di sviluppare ASCVD e al peggioramento della prognosi nei soggetti di entrambi i sessi[153,154]. L'associazione più forte è stata documentata tra basso reddito e mortalità CV, con un RR di 1.76 [intervallo di confidenza (IC) 95% 1.45-2.14)][155]. Lo stress lavorativo è dovuto a tensioni sul posto di lavoro (cioè la combinazione di elevati livelli di pressione e carichi di lavoro eccessivi) e ad un riconoscimento non commisurato all'impegno profuso. Evidenze preliminari indicano che l'impatto deleterio dello stress lavorativo sulla salute CV è indipendente dai classici fattori di rischio e dal loro trattamento[156].

3.3.8 Esposizione a fattori ambientali

I fattori ambientali potenzialmente in grado di modificare il rischio di MCV comprendono l'inquinamento dell'aria e del suolo, nonché livelli di rumore superiori ai limiti di legge. La valutazione dell'esposizione cumulativa di un singolo soggetto all'inquinamento e al rumore, anche se complessa, può avere un impatto sulla valutazione del rischio individuale.

I componenti dell'inquinamento dell'aria "outdoor" includono il particolato atmosferico [PM; costituito da particelle grossolane di diametro 2.5-10 µm, particelle fini (<2.5 µm; $PM_{2.5}$) o ultrafini (<0.1 µm)] e gli inquinanti gassosi (ozono, diossido di azoto, composti organici volatili, monossido di carbonio, diossido di zolfo), prodotti prevalentemente dalla combustione di combustibili fossili. Anche l'inquinamento del suolo e dell'acqua costituiscono dei modificatori del rischio di MCV, ed un'elevata esposizione al piombo, all'arsenico e al cadmio si associa ad outcome multipli di MCV, quali ipertensione, cardiopatia (CHD), ictus e mortalità CV[157]. Di recente, l'inquinamento ambientale da PM è stato classificato come uno dei principali fattori di rischio modificabili di mortalità al quale sono anche imputabili anni di vita aggiustati per disabilità a livello globale[158]. Un recente modello ha stimato che l'esposizione all'inquinamento dell'aria ambiente comporta una perdita di aspettativa di vita analoga, se non superiore, a quella dovuta al fumo di tabacco ed è responsabile di un eccesso di mortalità globale pari a 8.8 milioni di morti/anno[159].

Gli effetti a breve termine sulla mortalità sono legati principalmente all'esposizione al PM, al diossido di azoto e all'ozono, con un aumento medio dell'1.0% della mortalità per tutte le cause per ogni incremento di 10 µg/m^3 dell'esposizione al $PM_{2.5}$; gli effetti a lungo termine sono associati per lo più alle concentrazioni di $PM_{2.5}$. L'evidenza che correla l'esposizione al PM agli eventi CV si basa su studi epidemiologici su vasta scala e su studi sperimentali. L'associazione con la mortalità per ASCVD è variabile, ma nella maggior parte degli studi di coorte è riportata una correlazione tra l'inquinamento atmosferico a lungo termine e un aumento del rischio di CAD

Raccomandazioni relative al rischio di malattia cardiovascolare correlato all'inquinamento atmosferico

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
I pazienti a rischio di MCV (molto) alto possono essere incoraggiati ad evitare di esporsi a lungo termine in regioni maggiormente colpite dall'inquinamento atmosferico.	IIb	C
Nelle regioni dove la popolazione è soggetta all'esposizione a lungo termine ad elevati livelli di inquinamento atmosferico possono essere presi in considerazione i programmi di screening (opportunistico) del rischio di MCV.	IIb	C

MCV, malattia cardiovascolare.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

fatale o non fatale e l'aterosclerosi subclinica. Le evidenze disponibili indicano che una riduzione delle concentrazioni di $PM_{2.5}$ si associa ad un miglioramento degli stati infiammatori, del rischio di trombosi e di stress ossidativo, e ad una diminuzione della mortalità dovuta a cardiopatia ischemica[38,160,161]. In considerazione del fatto che non è possibile riuscire ad ottenere una stima sufficientemente precisa dell'esposizione individuale, al momento è difficile poter quantificare l'entità della riclassificazione formale del rischio.

3.3.9 Biomarcatori circolanti e urinari

Sono stati suggeriti numerosi biomarcatori in grado di migliorare la stratificazione del rischio, alcuni causali [come la lipoproteina(a), che riflette una frazione lipidica patogena], altri indicativi dei meccanismi sottostanti (come la proteina C-reattiva che riflette uno stato infiammatorio) o di danno cardiaco precoce (come i peptidi natriuretici o la troponina cardiaca ad alta sensibilità).

Nelle precedenti linee guida del 2016[2] è stato sconsigliato l'impiego routinario dei biomarcatori in quanto la maggior parte di essi non migliora la stima del rischio e le evidenze disponibili sono gravate fortemente da un bias di pubblicazione[106,162]. Ulteriori studi hanno confermato che la proteina C-reattiva ha un valore aggiunto limitato[103]. C'è un rinnovato interesse per la lipoproteina(a), ma anch'essa fornisce un valore aggiunto limitato in termini di riclassificazione del ri-

Raccomandazioni per la valutazione del rischio di malattia cardiovascolare in particolari condizioni cliniche

Condizione clinica	Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
IRC	In tutti i pazienti con IRC, con o senza DM, è raccomandato un adeguato screening per ASCVD e per la progressione della malattia renale, compreso il monitoraggio delle variazioni di albuminuria[172].	I	C
Cancro	Prima, in maniera regolare durante, e dopo trattamento antitumorale è raccomandato il monitoraggio della disfunzione cardiaca mediante tecniche di imaging e la determinazione dei biomarker circolanti[173].	I	B
	Nei pazienti ad alto rischio in trattamento chemioterapico con antracicline (a dosi cumulative elevate o in associazione a radioterapia) può essere presa in considerazione la cardioprotezione al fine di prevenire l'insorgenza di disfunzione VS[174,175].	IIb	B
	Nei pazienti oncologici in trattamento si raccomanda di eseguire lo screening dei fattori di rischio per ASCVD e di ottimizzare il profilo di rischio per MCV.	I	C
BPCO	In tutti i pazienti con BPCO si raccomanda di ricercare la presenza di ASCVD e dei fattori di rischio per ASCVD.	I	C
Stati infiammatori	Nei soggetti adulti con patologie infiammatorie croniche può essere presa in considerazione la valutazione del rischio di MCV totale[176].	IIb	B
	Nei soggetti adulti con artrite reumatoide deve essere preso in considerazione di applicare un fattore moltiplicatore pari a 1.5 per la stima del rischio di MCV totale[177,178].	IIa	B
Emicrania	Nella valutazione del rischio di MCV deve essere presa in considerazione la presenza di emicrania con aura[179-181].	IIa	B
	Nelle donne che presentano emicrania con aura può essere preso in considerazione di evitare la combinazione di contraccettivi ormonali[182,183].	IIb	B
Disturbi del sonno e OSA	Nei pazienti con ASCVD obesi e ipertesi è indicato uno screening periodico in caso di sonno disturbato (es. domandando "con quale frequenza hai problemi ad addormentarti, o ti capita di rimanere sveglio o di dormire troppo?").	I	C
	In caso di disturbi del sonno significativi che persistono a distanza di 4 settimane dall'aver attuato le strategie comportamentali di igiene del sonno, si raccomanda di indirizzare il paziente ad uno specialista.	I	C
Disturbi mentali	Si raccomanda di considerare i disturbi mentali come fattori che influiscono sul rischio di MCV totale, sia quando comportano un significativo deficit funzionale sia quando inducono ad un limitato ricorso ai servizi sanitari.	I	C
Condizioni sesso-specifiche	Nelle donne con storia di preeclampsia e/o ipertensione gestazionale deve essere preso in considerazione lo screening periodico per l'ipertensione e il DM[184-187].	IIa	B
	Nelle donne con storia di sindrome dell'ovaio policistico o DM gestazionale deve essere preso in considerazione lo screening periodico per il DM[188-191].	IIa	B
	Nelle donne con storia di parto pretermine o di morte in utero può essere preso in considerazione lo screening periodico per l'ipertensione e il DM[192,193].	IIb	B
	Negli uomini con DE deve essere presa in considerazione la valutazione del rischio di MCV.	IIa	C

ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; DE, disfunzione erettile; DM, diabete mellito; IRC, insufficienza renale cronica; MCV, malattia cardiovascolare; OSA, apnea ostruttiva del sonno; VS, ventricolare sinistra.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

schio[163,164]. I biomarcatori cardiaci sono promettenti[165,166], ma sono necessari ulteriori studi.

3.3.10 Composizione corporea

Negli ultimi decenni un numero sempre maggiore di bambini, adolescenti e adulti di tutto il mondo presenta elevati valori di BMI[43]. Negli studi osservazionali, il BMI è risultato correlato alla mortalità per tutte le cause con un rischio minimo a fronte di valori di 20-25 kg/m^2, ma con una relazione a J o U nei fumatori[45,46]. Le analisi di randomizzazione mendeliana indicano una relazione lineare tra BMI e mortalità nei non fumatori e una relazione a J nei fumatori[44]. In una metanalisi sia il BMI che la circonferenza vita sono risultati associati in maniera forte e continua con il rischio di ASCVD negli anziani e nei giovani, tanto negli uomini quanto nelle donne[47].

Nei soggetti con ASCVD accertata, le evidenze sono contraddittorie. Alcune revisioni sistematiche di pazienti con SCA o SC hanno riportato un "paradosso dell'obesità" secondo il quale l'obesità sembra esercitare un effetto protettivo[167,168 169]; tuttavia, queste osservazioni devono essere interpretate con cautela in quanto potrebbero essere inficiate da una causalità inversa e da altri bias[45].

3.3.10.1 Quale indice di obesità è il miglior fattore predittivo di rischio cardiovascolare?

Il BMI può essere misurato facilmente ed è ampiamente utilizzato per definire le diverse categorie di peso corporeo (Tabella 6 dell'Addenda online). L'accumulo di gasso viscerale o ectopico comporta un maggior rischio rispetto alla quantità di grasso sottocutaneo. Sono disponibili diverse misure per la determinazione del grasso globale e addominale, fra le quali la più semplice è rappresentata dalla circonferenza vita, i cui valori di riferimento definiti dall'OMS sono ampiamente 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.

Per diversi gruppi etnici può essere necessario applicare differenti cut-off per le misure antropometriche.

Il fenotipo dell'"obesità metabolicamente sana", definita come la presenza di uno stato di obesità in assenza di fattori di rischio metabolici, è oggetto di crescente interesse. I risultati a lungo termine depongono per il concetto secondo il quale l'obesità metabolicamente sana sia una condizione transitoria, piuttosto che uno "stato" specifico, che comporta progressivamente anomalie del metabolismo glucidico[170].

3.3.10.2 Riclassificazione del rischio

L'associazione tra BMI, circonferenza vita e rapporto vita-fianchi con il rischio di MCV si mantiene anche dopo aggiustamento per i classici fattori di rischio, ma tali misure non contribuiscono a perfezionare la stima del rischio di MCV[47].

3.3.10.3 Valutazione dei fattori di rischio e del rischio per malattia cardiovascolare nei soggetti obesi

Nei soggetti con una composizione corporea sfavorevole deve essere presa in considerazione una valutazione più approfondita del rischio di MCV. Le principali sequele dell'obesità correlate al rischio di MCV comprendono l'ipertensione, le dislipidemie, l'insulino-resistenza, l'infiammazione sistemica, uno stato protrombotico, l'albuminuria, nonché una diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR)[171] e lo sviluppo di DM di tipo 2, eventi CV, SC e FA.

3.4 Condizioni cliniche

Il calcolo del rischio individuale di MCV basato sui classici fattori di rischio inclusi negli score di rischio può essere perfezionato tenendo conto dei potenziali modificatori del rischio, come esplicitato nella sezione 3.3. Oltre a questi, vi sono determinate condizioni cliniche che possono influire sul rischio di MCV aumentandone spesso la probabilità ed associandosi ad una prognosi clinica peggiore. Questa sezione è dedicata alla disamina di alcune di queste condizioni, che sono spesso escluse dagli score di rischio tradizionali ma che possono essere integrate in alcuni score di rischio nazionali. In particolare, viene discusso come tali condizioni possono portare ad un aumento del rischio.

Molte condizioni cliniche condividono fattori di rischio comuni per MCV e ASCVD e di conseguenza il loro trattamento determina una riduzione sinergica del burden complessivo di malattia.

3.4.1 Insufficienza renale cronica

Il numero complessivo di soggetti affetti da IRC nel mondo che non assumevano terapia sostitutiva renale era di 850 milioni nel 2017, pari ad una prevalenza del 10-12% tra uomini e donne. L'IRC rappresenta la terza causa di morte a più rapida crescita a livello globale[195].

Per IRC si intende la presenza di alterazioni strutturali e funzionali a carico dei reni che perdurano da più di 3 mesi, con ripercussioni sullo stato di salute. I criteri ed i marcatori di danno renale, in particolar modo di malattia renale dovuta a DM, sono costituiti dall'albuminuria [rapporto albumina/creatinina (ACR) >30 mg/g su un campione estemporaneo di urine] e da una velocità di filtrazione glomerulare (GFR) <60 ml/min/1.73 m^2. I valori di GFR possono essere stimati sulla base delle concentrazioni di creatinina sierica utilizzando la formula della Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). La severità della malattia renale viene categorizzata in diversi stadi secondo i livelli di GFR e di albuminuria, dove valori di eGFR <60 ml/min/1.73 m^2 classificano un paziente con IRC allo stadio 3a, indicativo di una compromissione avanzata della funzione renale[172].

Nei pazienti con IRC, la MCV rappresenta la causa primaria di morbilità e mortalità[196]. Anche dopo aggiustamento per i fattori di rischio noti per CAD, tra cui DM e ipertensione, il rischio di mortalità aumenta progressivamente con l'aggravarsi dell'IRC[197]. Il rischio di CAD aumenta in maniera lineare al diminuire dell'eGFR, a partire da valori 60-75 ml/min/1.73 m^2 [198], fino ad arrivare gradatamente ad un rischio 3 volte superiore di mortalità CV nei pazienti con eGFR 15 ml/min/1.73 m^2. La malattia renale è associata ad un rischio molto alto di MCV. Nei pazienti con IRC si riscontra un'elevata prevalenza dei tradizionali fattori di rischio per CAD, come DM e ipertensione. Vi sono dati promettenti sull'utilizzo del CAC score ai fini della stratificazione del rischio nei pazienti con IRC[199-203]. Inoltre, i soggetti con IRC sono esposti anche ad altri fattori di rischio per ASCVD non tradizionali, come quelli correlati all'uremia, agli stati infiammatori, allo stress ossidativo o promotori della calcificazione vascolare. L'IRC e la disfunzione renale non solo

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

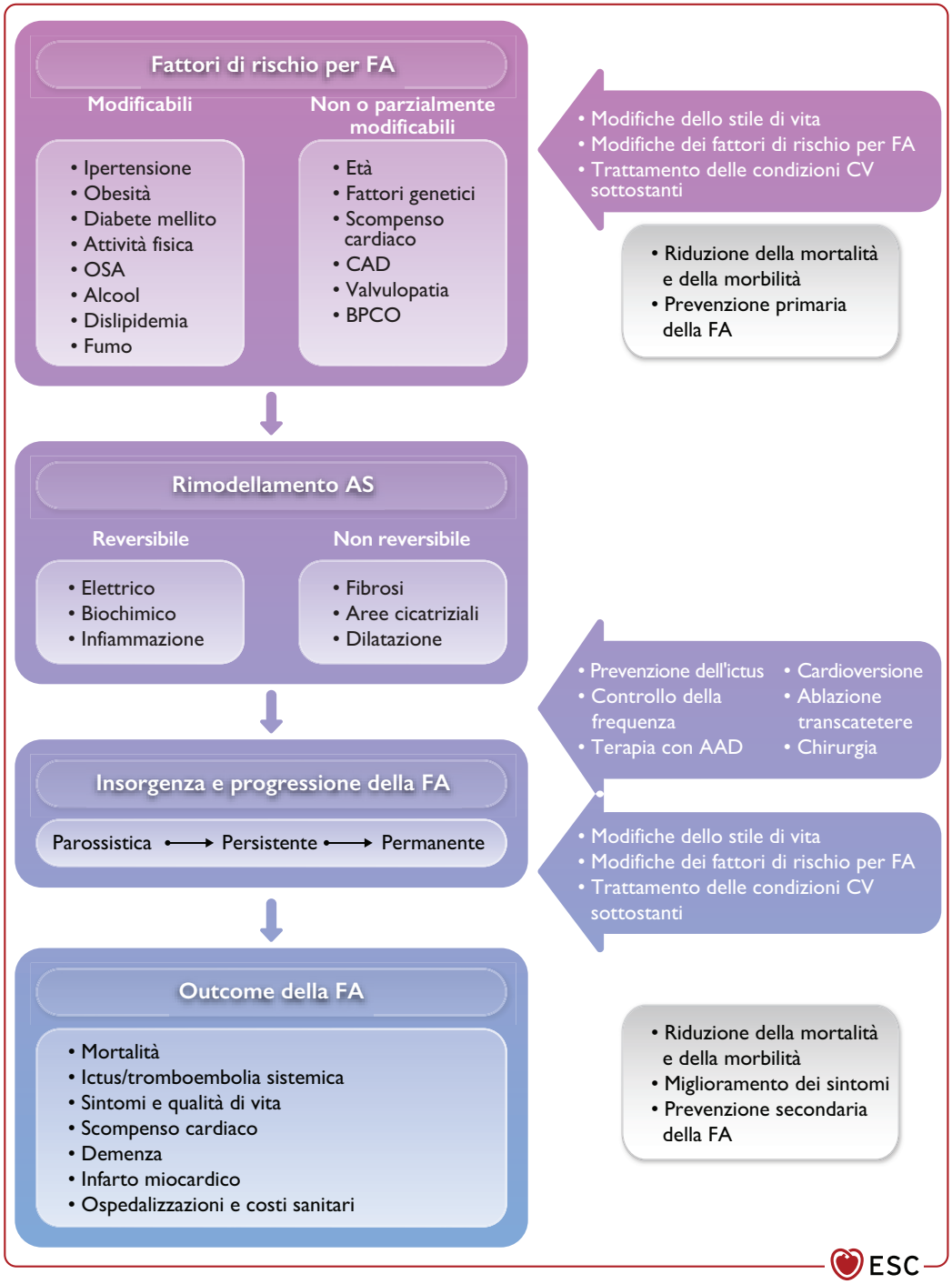

Figura 9. Ruolo dei fattori di rischio e delle comorbilità nella fibrillazione atriale (FA).
AAD, farmaci antiaritmici; AS, atriale sinistro; BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; CAD, malattia coronarica; CV, cardiovascolare; OSA, apnee ostruttive del sonno.

aumentano il rischio di CAD, ma ne modificano anche la presentazione clinica ed i sintomi cardinali[204].

3.4.2 Fibrillazione atriale

La FA sembra associarsi ad un rischio più elevato di morte, MCV e patologie renali[205], nonché sembra essere un fattore di rischio per MCV più forte nelle donne che negli uomini[206].

La prevalenza della FA varia tra il 2% e il 4% e si prevede che aumenti di 2-3 volte, in parte come conseguenza sia dell'invecchiamento della popolazione e dell'intensificazione degli accertamenti volti ad identificare i casi di FA non diagnosticata, sia di una riduzione della mortalità CV[207]. L'incidenza, la prevalenza e il rischio lifetime di FA aggiustati per età sono inferiori nelle donne rispetto agli uomini e nelle coorti

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

non caucasiche rispetto a quelle caucasiche[208,209]. Allo stato attuale, la stima del rischio lifetime di FA è di 1 su 3 individui di origine europea con un'età indice di 55 anni[210]. Il burden dei fattori di rischio per ASCVD, le comorbilità, inclusi i fattori correlati allo stile di vita, e l'età hanno un impatto significativo sul rischio di insorgenza della FA[211-213]. L'effetto osservato dei fattori di rischio per ASCVD e delle multiple comorbilità sul rischio lifetime di FA (che aumenta in maniera significativa dal 23.4% tra gli individui con un profilo clinico ottimale dei fattori di rischio al 33.4% e 38.4% in quelli con livelli di fattori di rischio clinico rispettivamente borderline ed elevati[214]) lascia intendere che un intervento precoce unitamente al controllo dei fattori di rischio modificabili per ASCVD potrebbe determinare una riduzione della FA incidente. Il continuum di uno stile di vita non salutare, i fattori di rischio e le MCV innescano il processo di rimodellamento atriale/cardiomiopatia e di sviluppo della FA, il più delle volte per l'effetto combinato di plurimi fattori che interagiscono fra di loro (Figura 9)[215]. Il trattamento dei fattori di rischio e della MCV si traduce in una riduzione del burden di FA e una terapia mirata delle condizioni sottostanti può contribuire significativamente al mantenimento del ritmo sinusale nei pazienti con FA persistente e SC[216]. Tuttavia, gli studi dedicati alla gestione isolata di singole condizioni specifiche (es. ipertensione) hanno riportato risultati non univoci[217].

Il rischio annuale complessivo di ictus ischemico nei pazienti con FA è pari al 5%, ma varia notevolmente in base alle comorbilità presenti[215]. Gli episodi di ictus cardioembolico associati alla FA sono generalmente di natura severa e spesso recidivante[218]. Inoltre, la FA sembra essere un fattore predittivo più forte nelle donne che negli uomini[215]. La FA comporta anche un declino della funzione cognitiva, che può manifestarsi come un lieve deterioramento cognitivo fino alla demenza[219]. La FA è associata in maniera indipendente a un rischio maggiore di morte da ogni causa che è 2 volte più elevato nelle donne e 1.5 volte più elevato negli uomini[220]. In una popolazione, le cause più comuni di morte erano rappresentate da SC (14.5%), neoplasie (23.1%) e infezioni/sepsi (17.3%), mentre la mortalità correlata all'ictus è risultata solo del 6.5%[221], stando a indicare che, oltre alla terapia anticoagulante e al trattamento dello SC, occorre trattare attivamente le condizioni di comorbilità al fine di ridurre la mortalità e la morbilità correlate alla FA.

Per quanto riguarda l'attività fisica, sia stili di vita sedentari che livelli molto alti di esercizio fisico si associano attraverso meccanismi diversi allo sviluppo di FA (con una relazione a U), che negli atleti non comporta tuttavia lo stesso aumento del rischio di ictus.

3.4.3 Scompenso cardiaco

Lo SC ad eziologia ischemica rappresenta una manifestazione clinica grave dell'ASCVD e lo SC di per sé (prevalentemente ad eziologia ischemica) comporta un aumentato rischio di eventi CV (infarto miocardico, aritmie, ictus ischemico, morte CV).

La presenza di disfunzione VS asintomatica (sistolica o/e diastolica) così come lo SC sintomatico conclamato [nell'intero spettro della FEVS, vale a dire nello SC con frazione di eiezione ridotta (HFrEF), intermedia[222] e preservata (HFpEF)] determinano un rischio più elevato di ospedalizzazione urgente per cause CV (incluso l'aggravamento dello SC) e un aumento della mortalità CV e da ogni causa.

Questi effetti sfavorevoli sull'outcome clinico sono stati dimostrati in soggetti asintomatici senza MCV conclamata, in pazienti con infarto miocardico acuto o pregresso, in pazienti con ictus acuto o pregresso e in pazienti con altre manifestazioni cliniche di MCV[223].

La diagnosi di SC ad eziologia ischemica fa sì che il paziente sia automaticamente classificato a rischio molto alto di MCV, legittimando pertanto l'attuazione delle strategie terapeutiche di prevenzione secondaria. Inoltre, nei pazienti con HFrEF sintomatico è raccomandato l'uso di diversi farmaci nell'ottica di ridurre il rischio di morbilità e mortalità CV (vedi sezione 6.2).

3.4.4 Cancro

Nei pazienti oncologici c'è una sovrapposizione tra il cancro e i fattori di rischio per ASCVD attraverso la condivisione di meccanismi biologici e fattori genetici predisponenti, la cui prevenzione e trattamento hanno quindi un effetto benefico sulla riduzione del rischio sia di MCV che di cancro. Inoltre, i tassi di estensione del rischio di MCV dipendono tanto dalla cardiotossicità dei trattamenti quanto da fattori correlati al paziente. Grazie ai recenti miglioramenti conseguiti negli outcome clinici in molti pazienti oncologici, la mortalità CV può arrivare a superare quella derivante dalla maggior parte delle forme di tumore recidivante[224,225].

È stato dimostrato che la varietà in rapida espansione di nuovi farmaci antitumorali/terapie adiuvanti comporta un ampio range di effetti collaterali CV sia precoci che tardivi, tra cui lo sviluppo di cardiomiopatia, disfunzione VS, SC, ipertensione, CAD, aritmie e altre lesioni, il che rende estremamente importante l'attuazione di strategie efficaci in grado di predire e prevenire fenomeni di cardiotossicità. La latenza e la gravità della cardiotossicità da radioterapia così come l'aterosclerosi accelerata e la malattia vascolare cerebrale sono correlati a fattori multipli, tra cui la dose (totale per frazione), il volume del cuore irradiato, la concomitante somministrazione di altri farmaci cardiotossici e fattori correlati al paziente (fra i quali la giovane età, i fattori di rischio tradizionali e una storia di patologia cardiaca)[226,227]. Inoltre, la radioterapia e la chemioterapia possono esercitare effetti vascolari diretti e promuovere l'insorgenza di MCV correlata all'aterosclerosi[227,228].

3.4.4.1 Diagnosi e screening

Durante e dopo ogni terapia antitumorale devono essere monitorati regolarmente i segni ed i sintomi di disfunzione cardiaca allo scopo di identificare precocemente eventuali alterazioni nei pazienti sottoposti a chemioterapia con agenti potenzialmente cardiotossici. Per l'identificazione di anomalie subcliniche si raccomanda l'impiego dei test di imaging o la misurazione dei biomarcatori circolanti (come la troponina cardiaca ed i peptidi natriuretici)[173,229]. I valori di strain miocardico, in particolar modo dello strain sistolico longitudinale globale, possono rivelarsi un marker precoce di declino significativo della FEVS[230-233].

3.4.4.2 Prevenzione della cardiotossicità e fattori di rischio cardiovascolare

Gli RCT di terapia preventiva con bloccanti del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) e/o beta-bloccanti dopo trattamento con trastuzumab o antracicline hanno riportato risultati contrastanti[230,234,235]. I principali benefici osservati alla risonanza magnetica cardiaca consistono in un rimodellamento

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

VS meno accentuato o in un minor declino della FEVS, ma se ciò si traduca in un miglior outcome rimane tuttavia speculativo.

L'attività fisica deve essere fortemente consigliata; in particolare, l'esercizio fisico di tipo aerobico è ritenuto una strategia non farmacologica promettente per prevenire e/o trattare la cardiotossicità da chemioterapici[236]. In uno studio è stato documentato un rischio significativamente più elevato di MCV nei sopravvissuti al cancro infantile rispetto ai controlli adulti non affetti da cancro ma soprattutto rispetto ai sopravvissuti ad un cancro diagnosticato in età adulta con fattori di rischio sottostanti per ASCVD[237]. Pertanto, in questa popolazione si raccomanda un trattamento aggressivo dei fattori di rischio per ASCVD.

3.4.5 Broncopneumopatia cronica ostruttiva

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una patologia complessa e progressiva dell'apparato respiratorio ed è attualmente la quarta causa di morte nel mondo. È caratterizzata da una persistente limitazione del flusso aereo accompagnata da sintomi respiratori ed è associata ad un'aumentata risposta infiammatoria ed anomalie delle vie respiratorie dovute ad una significativa esposizione a particelle nocive o gas (principalmente fumo di tabacco). Anche se la BPCO è stata estesamente studiata e riconosciuta come una comorbilità CV, il suo ruolo come fattore di rischio per ASCVD non è stato ancora bene definito, ma di fatto i pazienti affetti da BPCO mostrano un rischio di MCV 2-3 volte superiore rispetto ai controlli appaiati per età quando aggiustato per il fumo di tabacco. Nei pazienti con BPCO lieve-moderata è stata evidenziata una probabilità 8-10 volte superiore di morire per ASCVD che per insufficienza respiratoria e sono stati registrati tassi più elevati di ospedalizzazione, morte CV, ictus e SC[238,239]. La MCV può anche sfuggire alla diagnosi; in quasi un terzo dei pazienti con BPCO con evidenza all'elettrocardiogramma (ECG) di infarto miocardico viene diagnosticata una MCV[240]. Per ogni diminuzione del 10% del volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV_1), la mortalità CV aumenta del 28% e la frequenza di eventi coronarici non fatali del 20%[241]. Spesso si verificano esacerbazioni acute della BPCO, dovute principalmente ad infezioni, che sono responsabili di un aumento di 4 volte degli eventi CV[242], con un rischio aumentato di infarto miocardico ed ictus ischemico nei 3 mesi successivi alla riacutizzazione[243].

L'elevata prevalenza di MCV nei pazienti con BPCO può essere imputabile al fatto che entrambe le patologie condividono fattori di rischio comuni, quali il fumo, l'invecchiamento, l'ipertensione e le dislipidemie[244]. La sindrome metabolica e una ridotta attività fisica si riscontrano nel 34% dei pazienti affetti da BPCO, le cui componenti più frequentemente osservate sono rappresentate dall'ipertensione (56%), dall'obesità addominale (39%) e dall'iperglicemia (44%)[245]. La MCV può essere causata da ipossia durante esercizio fisico in conseguenza di iperinflazione polmonare, elevata frequenza cardiaca a riposo, compromissione della capacità vasodilatatoria e attivazione del sistema simpatico periferico, cardiaco e neuroumorale. Uno stato di stress ossidativo e una riduzione delle molecole antiossidanti con conseguenti alterazioni vascolari e polmonari tipiche dell'invecchiamento possono portare allo sviluppo di aterosclerosi e calcificazioni coronariche[246]. Un reperto pressoché costante nella BPCO è la presenza di infiammazione sistemica con elevate concentrazioni dei biomarcatori, che comporta un aumento della mortalità[247]. Durante un'esacerbazione acuta della BPCO si verifica un incremento dei livelli di troponina e il 10% dei pazienti ospedalizzati risponde ai criteri per la definizione di infarto miocardico acuto (IMA)[248]. Anche le concentrazioni di peptide natriuretico di tipo B, quando elevati, sono associati ad un'aumentata mortalità[249].

L'infiammazione sistemica e lo stress ossidativo provocati dalla BPCO favoriscono il processo di rimodellamento vascolare, rigidità vascolare ed aterosclerosi con un effetto "procoagulante" che coinvolge tutti i distretti vascolari[250]. Il deterioramento cognitivo e la demenza dovuti al danno microvascolare cerebrale sono correlati alla severità della BPCO; i pazienti mostrano un rischio del 20% più elevato di ictus sia ischemico che emorragico, che può essere fino a 7 volte maggiore a seguito di un'esacerbazione acuta[251]. I pazienti con BPCO hanno un rischio quasi doppio di sviluppare PAD, che si riscontra in circa il 9% dei casi[252,253], così come una maggiore prevalenza di placche carotidee in rapporto alla severità della patologia[254]. Infine, è stata documentata una correlazione positiva tra BPCO e lo sviluppo di aneurisma dell'aorta addominale, indipendentemente dallo stato di fumatore o meno[255].

Spesso si verifica l'insorgenza di aritmie cardiache che possono essere dovute agli effetti emodinamici (ipertensione polmonare, disfunzione diastolica, rimodellamento atriale strutturale ed elettrico) causati dalla malattia in combinazione con lo squilibrio autonomico e con anomalie della ripolarizzazione ventricolare[256]. La FA è frequente, direttamente associata alla FEV_1, generalmente indotta da un'esacerbazione acuta della BPCO, e rappresenta un fattore predittivo indipendente di mortalità intraospedaliera per BPCO[257,258]. La BPCO è anche un fattore di rischio per tachicardia ventricolare indipendentemente dai valori di FEVS[259] e per morte cardiaca improvvisa indipendentemente dal profilo di rischio CV[260].

La presenza di disfunzione ventricolare spesso non viene identificata[261], sebbene lo SC sia 3.8 volte più frequente nei pazienti con BPCO che nei controlli[262]. Nei pazienti che vanno incontro a ripetute esacerbazioni acute si registra un'elevata frequenza di disfunzione diastolica; il rischio di HFpEF è maggiore a causa dell'elevata prevalenza di ipertensione e DM[263].

Sulla base di quanto descritto sopra, lo screening dei pazienti con BPCO per ASCVD e per i fattori di rischio di ASCVD sembra assumere un ruolo di primaria importanza, tenendo a mente che la BPCO influisce sull'accuratezza dei test diagnostici per le MCV. Riuscire a raggiungere livelli adeguati di esercizio fisico è difficile, la somministrazione di vasodilatatori per l'imaging di perfusione miocardica può essere controindicata a causa del rischio di broncospasmo e l'ecocardiografia transtoracica o da stress è spesso inficiata da finestre ecocardiografiche inadeguate. L'angio-tomografia computerizzata o la risonanza magnetica possono rappresentare delle alternative ma sono comunque costose, richiedono tempo e non sono sempre disponibili.

L'impiego di farmaci per il trattamento della BPCO (antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione e beta-agonisti a lunga durata d'azione) non è associato ad eventi avversi CV totali nei pazienti stabili con BPCO. L'olodaterolo può ridurre il rischio di eventi avversi CV complessivi e il formoterolo può diminuire il rischio di ischemia cardiaca. I beta-agonisti a lunga durata d'azione possono ridurre l'incidenza di ipertensione, ma possono anche aumentare il rischio di SC, quindi devono essere utilizzati con cautela nei pazienti con SC[264].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

3.4.6 Stati infiammatori

Gli stati infiammatori aumentano il rischio di MCV sia in acuto che nel corso del tempo, come ad esempio chiaramente documentato nel caso dell'artrite reumatoide, che si associa ad un aumento del rischio di MCV di circa il 50% in aggiunta ai classici fattori di rischio[176]. Pertanto nei soggetti adulti affetti da artrite reumatoide è opportuno adottare dei valori soglia inferiori per la valutazione del rischio totale di MCV, tenendo in considerazione di incrementare la stima del rischio in base al livello di attività della malattia[176]. Esistono anche evidenze che dimostrano un aumento di circa il 20% del rischio di MCV nei pazienti con malattia infiammatoria intestinale attiva[265].

Anche in altre condizioni infiammatorie croniche, come la psoriasi[177] e la spondilite anchilosante[178], può riscontrarsi un aumentato rischio di MCV, anche se le evidenze disponibili sono meno solide, così come è meno certo se tale incremento si verifichi indipendentemente dagli altri classici fattori di rischio per ASCVD. Ciononostante, sembra comunque prudente procedere ad una valutazione del rischio di MCV nei pazienti che presentano una qualsiasi condizione infiammatoria cronica, tenendone conto quando sussistano dei dubbi sull'iniziare o meno un intervento preventivo. Il burden cumulativo di malattia e il grado di infiammazione sono importanti determinanti dell'aumento del rischio.

Oltre ad un trattamento antinfiammatorio ottimale, il rischio di MCV negli stati infiammatori deve essere trattato adottando gli stessi interventi previsti per la popolazione generale ad alto rischio, in quanto è stato dimostrato che i metodi tradizionali per la riduzione del rischio (es. la terapia ipolipemizzante) sono altrettanto benefici nel prevenire l'ASCVD.

3.4.7 Infezioni (virus dell'immunodeficienza umana, stato influenzale, periodontite)

L'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) è associata ad un aumento del 19% del rischio di LEAD e CAD in aggiunta a quello imputabile ai tradizionali fattori di rischio aterosclerotico[266,267]. Tuttavia, nei soggetti con una conta dei linfociti CD4 <200 cellule/mm^3, il rischio di LEAD incidente è quasi il doppio, mentre in quelli con una conta dei linfociti CD4 stabilmente ≥500 cellule/mm^3 non si registra un aumentato rischio di LEAD incidente rispetto ai soggetti senza infezione[268].

La MCV e lo stato influenzale sono due condizioni da molto tempo associate l'una all'altra in conseguenza di una sovrapposizione dell'incidenza di picco di ciascuna malattia durante i mesi invernali. Alcuni studi epidemiologici hanno evidenziato un aumento della mortalità CV durante le epidemie influenzali ad indicare che le complicanze CV dell'infezione influenzale, compresa la cardiopatia ischemica acuta e meno frequentemente l'ictus, contribuiscono in maniera rilevante alla morbilità e mortalità durante l'infezione influenzale.

Il rischio di IMA o ictus è oltre 4 volte superiore in seguito ad un'infezione delle vie respiratorie, attestandosi ai massimi livelli nei primi 3 giorni dalla diagnosi[269]. 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[270].

Alcuni studi hanno riportato una correlazione tra periodontite e rischio di aterosclerosi e MCV[271-273] così come studi sierologici hanno evidenziato un'associazione tra elevati titoli anticorpali per i patogeni parodontali e il rischio di malattia aterosclerotica[274]. Tuttavia, nonostante queste evidenze preliminari sono necessari ulteriori studi per chiarire quale sia la prognosi clinica a fronte di un miglioramento del trattamento attivo o delle misure preventive contro l'insorgenza di periodontite[275-277].

3.4.8 Emicrania

L'emicrania è una condizione con un'elevata prevalenza che colpisce circa il 15% della popolazione generale[278]. Esistono due forme principali di emicrania – l'emicrania senza aura che è la forma più comune, e l'emicrania con aura che è responsabile di circa un terzo di tutti gli episodi; in molti pazienti le due forme coesistono.

I dati disponibili indicano che l'emicrania in generale si associa ad un rischio 2 volte superiore di ictus ischemico e ad un rischio 1.5 volte superiore di cardiopatia ischemica[179-181,279,280]. Tale associazione è ancora più evidente nel caso dell'emicrania con aura[179,180,280]. Tenuto conto della giovane età media della popolazione affetta da emicrania, l'aumento assoluto del rischio è di lieve entità a livello individuale, ma diviene considerevole a livello di popolazione a causa dell'elevata prevalenza[281].

Diverse linee di evidenza indicano anche che il rischio vascolare dei soggetti con emicrania può essere amplificato dal fumo di sigaretta[182] e dall'uso di contraccettivi ormonali combinati[183,281-283]. Nelle donne con emicrania deve essere pertanto evitato l'uso di contraccettivi ormonali combinati come metodo contraccettivo[282,283]. Tuttavia, sono necessarie ulteriori informazioni in quanto mancano studi di buona qualità che abbiano valutato il rischio di ictus associato all'uso di estrogeni a basso dosaggio nelle donne con emicrania.

3.4.9 Disturbi del sonno e apnee ostruttive del sonno

I disturbi del sonno o una durata anomala del sonno si associano ad un aumento del rischio di MCV[284-286]. Relativamente alla durata del sonno, 7 h sembrano essere ottimali per la salute CV[287].

Nella popolazione generale, la prevalenza dei disturbi generali del sonno si attesta intorno al 32.1%, nello specifico 8.2% per l'insonnia, 6.1% per la parasonnia, 5.9% per l'ipersonnolenza, 12.5% per la sindrome delle gambe senza riposo e per il disturbo da movimenti periodici degli arti e 7.1% per il disturbo respiratorio del sonno [es. apnea ostruttiva del sonno (OSA)][288]. Tutti i disturbi del sonno sono fortemente associati a disturbi mentali e condividono l'eccessiva ipereccitazione (*hyperarousal*) come meccanismo sottostante[289,290].

Il più importante disturbo respiratorio del sonno è rappresentato dall'OSA, caratterizzata da ripetuti episodi di apnea della durata di oltre 10 s ciascuno. Nonostante la forte associazione dell'OSA con le MCV, tra cui ipertensione, ictus, SC, CAD e FA, il trattamento dell'OSA mediante pressione positiva delle vie aeree (PAP) non si è dimostrato in grado di migliorare gli outcome CV "hard" nei pazienti con MCV accertata[291-293]. Pertanto, oltre alla PAP si rendono necessari altri interventi che comprendono le modifiche comportamentali (controllo dell'obesità, astensione dalle bevande alcoliche), l'igiene del sonno e la riduzione dello stress[290,294]. Per quanto riguarda l'ipertensione e l'OSA, la PAP esercita uno scarso effetto sui valori pressori ed unicamente nei pazienti con ipertensione resistente confermata all'ABPM quando viene utilizzata per oltre 5.8 h/notte[295].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

3.4.10 Disturbi mentali

La prevalenza annuale dei disturbi mentali o dei disturbi della salute mentale nella popolazione generale europea è compresa tra il 27% e il 38% a seconda delle fonti e delle definizioni utilizzate[296]. Tutti i disturbi mentali (es. disturbi d'ansia, disturbi somatoformi, disturbi indotti da sostanze, disturbi della personalità, disturbi dell'umore e disturbi psicotici) sono associati allo sviluppo di MCV e ad una ridotta aspettativa di vita in entrambi i sessi[297-300]. Il rischio aumenta con la gravità del disturbo mentale ed è fondamentale una continua vigilanza dei sintomi (spesso non specifici)[301]. L'insorgenza di MCV si associa ad un rischio circa 2-3 volte superiore di disturbi mentali rispetto ad una popolazione sana[115,302] e in tale contesto deve essere eseguito lo screening ad ogni consultazione (o 2-4 volte l'anno). La prevalenza annuale dei disturbi mentali nei pazienti con MCV è di circa il 40% e comporta una prognosi sfavorevole[100,108,303,304]. L'insorgenza di MCV aumenta il rischio di suicidio[305] e in tale contesto è necessario un elevato grado di consapevolezza dei sintomi dell'ansia e della depressione.

Il meccanismo specifico mediante il quale i disturbi mentali aumentano il rischio di MCV è tuttora da chiarire. Gli effetti deleteri sono verosimilmente causati da uno stile di vita non salutare, da una maggiore esposizione a fattori di stress socioeconomici e dagli effetti collaterali cardiometabolici di alcuni farmaci[113], nonché da effetti diretti del meccanismo di difesa dalla paura innescato dall'amigdala o da altre vie fisiopatologiche dirette[303]. L'abuso di psicostimolanti (es. la cocaina) costituisce un potente fattore in grado di indurre ischemia miocardica[306]. Inoltre, questi pazienti hanno una scarsa capacità di ricorrere in maniera adattativa al sistema sanitario a causa delle loro condizioni mentali (ad es. non sono in grado di fidarsi degli altri e di cercare aiuto o mostrano una limitata compliance)[100]. Gli ostacoli derivanti da parte degli operatori sanitari sono invece rappresentati da atteggiamenti stigmatizzanti, da un'insufficiente competenza in materia di salute mentale e dalla mancanza di fiducia nell'assistenza sanitaria mentale[307-309]. Nonostante i pazienti con disturbi mentali abbiano un rischio maggiore di MCV, i tassi di identificazione e trattamento dei tradizionali fattori di rischio per ASCVD risultano inferiori[310]. Evidenze preliminari indicano che quando vengono presi in considerazione i disturbi mentali si riscontra una migliore accuratezza dei classici modelli di rischio per MCV[311,312].

Alcune categorie di pazienti con difficoltà di apprendimento e disturbi associati (come la sindrome di Down) sono a maggior rischio di MCV, anche se non specificamente di ASCVD. Tuttavia, in queste popolazioni, le disuguaglianze di salute e la prevalenza dei fattori di rischio CV possono risultare maggiori, anche se non ci sono sufficienti dati epidemiologici.

3.4.11 Steatosi epatica non alcolica

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) si associa ad un aumento del rischio di infarto miocardico e ictus. La NAFLD è caratterizzata da un accumulo di grasso nel fegato e le persone che ne sono affette sono spesso sovrappeso o obesi e non di rado presentano valori alterati di PA, glucosio e lipidi. In un recente studio volto a indagare se la NAFLD comporti di per sé un aumentato rischio CV in aggiunta ai tradizionali fattori di rischio, non è stata evidenziata alcuna correlazione dopo aggiustamento per i fattori di rischio predefiniti[313]. Tuttavia, i pazienti con NAFLD devono essere sottoposti alla stima del rischio di MCV e a screening per DM ed occorre raccomandare loro uno stile di vita sano e un limitato consumo di alcool.

3.4.12 Condizioni sesso-specifiche

3.4.12.1 Condizioni di natura ostetrica

La preeclampsia (definita dalla presenza di ipertensione gestazionale associata a proteinuria) interessa l'1-2% delle gravidanze e comporta un rischio di MCV 1.5-2.7 volte più elevato rispetto alle altre donne[185,186,314], con un RR di sviluppare ipertensione arteriosa e DM pari, rispettivamente, a 3[187] e 2[184,185]. Non è possibile stabilire se l'aumento del rischio di MCV 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 popolazione è comunque abbastanza solido. Allo stato attuale, non sembrerebbero necessari modelli di rischio specifici per le donne con storia di disordini ipertensivi in gravidanza nonostante presentino un rischio più elevato in condizioni basali[315].

L'ipertensione gestazionale colpisce il 10-15% delle donne in gravidanza e si associa ad un rischio elevato di sviluppare eventi CV (RR 1.7-2.5), seppur inferiore a quello conferito dalla preeclampsia[193,314,316,317]. Il rischio di ipertensione sostenuta o futura è parimenti elevato (con un RR variabile compreso tra 2.0 e 7.2 o anche superiore)[187,318], ma anche in questo caso non sono disponibili dati adeguatamente aggiustati per i classici fattori di rischio. Il rischio di sviluppare DM è anch'esso elevato (RR 1.6-20.0)[314,319]. Una storia di parto pretermine (RR 1.6) o di morte in utero (RR 1.6-2.0) si associa ad un moderato aumento del rischio di MCV[316].

Infine, la presenza di diabete gestazionale comporta un netto aumento del rischio di sviluppare DM, nel 50% dei casi entro 5 anni dalla gravidanza e con un rischio doppio di eventi CV futuri[188,320]. È preferibile eseguire lo screening della glicemia a digiuno e dell'HbA1c rispetto al test orale di tolleranza al glucosio[191,321].

3.4.12.2 Condizioni di natura non ostetrica

La sindrome dell'ovaio policistico interessa circa il 5% delle donne in età fertile[322,323] ed è stata associata ad aumentato rischio di MCV[314]. Il rischio di sviluppare ipertensione arteriosa sembra essere più elevato, ma i dati non sono univoci[324]. Anche il rischio di sviluppare DM (RR 2-4) risulta più elevato[189,190], deponendo per l'opportunità di eseguire periodicamente lo screening per DM.

La menopausa precoce si verifica all'incirca nell'1% delle donne di età ≤40 anni e nel 10% delle donne sotto i 45 anni di età[314,325] e si associa ad un aumentato rischio di MCV (RR 1.5)[326-328]. È stata dimostrata un rapporto inverso di tipo lineare tra menopausa precoce e rischio di CHD, in base al quale ad ogni anticipazione di 1 anno dell'età alla menopausa corrisponde un aumento del 2% del rischio di CHD[329].

3.4.12.3 Disfunzione erettile

La disfunzione erettile (DE), definita come l'incapacità di raggiungere e mantenere un'erezione idonea a condurre un rapporto sessuale soddisfacente, ha un'eziologia multifattoriale ed interessa quasi il 40% degli uomini di età >40 anni ed oltre il 50% degli uomini di età >65 anni[330,331]. La DE si associa ad un aumentato rischio di mortalità da ogni causa [odds ratio (OR) 1.26, IC 95% 1.01-1.57] e di mortalità CV (OR 1.43, IC 95% 1.00-2.05). La DE e le MCV, oltre a condividere comuni fattori di rischio (ipercolesterolemia, ipertensione arteriosa, insulino-resistenza e DM, abitudine al fumo, obesità, sindrome

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

metabolica, stile di vita sedentario e depressione), presentano anche una comune base fisiopatologica in termini di eziologia e progressione della malattia[332,333].

Alcune terapie farmacologiche utilizzate per la prevenzione delle MCV, come gli antialdosteronici, alcuni beta-bloccanti ed i diuretici tiazidici, possono indurre ED[330,332-335]. La DE è correlata al rischio di malattia vascolare subclinica[336] e la sua insorgenza precede generalmente di 2-5 anni (in media di 3 anni) le manifestazioni cliniche di CAD, ictus e PAD. Gli uomini con ED presentano un rischio di eventi CV totali, IMA, ictus e mortalità per tutte le cause più elevato rispettivamente del 44-59%, 62%, 39% e 24-33%, che aumenta ulteriormente negli uomini con grave DE[337-341].

Le evidenze disponibili depongono per la necessità di sottoporre gli uomini con DE a valutazione del rischio di MCV[336,342]. Negli uomini con ED e rischio di MCV intermedio-basso, è opportuno definire accuratamente il profilo di rischio, ad esempio avvalendosi del CAC score, anche se non esistono esplicite evidenze a supporto di tale indicazione[338,341]. La valutazione della gravità della DE e l'esame obiettivo devono costituire parte integrant ve della valutazione di prima linea del rischio di MCV negli uomini[333,341]. Le modifiche dello stile di vita, come l'attività fisica di intensità vigorosa[334,335], un'alimentazione appropriata, il controllo del peso corporeo e la cessazione del fumo[343-345], sono efficaci nel migliorare la funzione sessuale nell'uomo.

4. FATTORI DI RISCHIO E INTERVENTI A LIVELLO INDIVIDUALE

4.1 Raccomandazioni relative al trattamento: classi, livelli e libertà di scelta

Prima di avviare qualsiasi trattamento è fondamentale comunicare in maniera chiara i benefici ed i rischi che ne posso derivare. Per le modalità di comunicazione del rischio si rimanda alla sezione 3.2.4, mentre qui vengono discussi i benefici derivanti dal trattamento a livello individuale. In ogni scenario dove gli interventi a livello individuale sono contrassegnati da una raccomandazione "forte" (Classe I o IIa), è importante rendersi conto che molti pazienti, pur avendo ricevuto informazioni appropriate sul rischio, spesso (fino al 50% dei casi secondo quanto riportato in alcuni studi) scelgono consapevolmente di rinunciare all'intervento proposto, sia che si tratti di misure atte a modificare lo stile di vita, sia che si tratti di trattamenti farmacologici. Ciò che per il professionista può sembrare a prima vista una minima riduzione del rischio a fronte di uno sforzo accettabile o il semplice avvio di una terapia farmacologica dai limitati effetti collaterali non sempre combacia con il punto di vista del paziente. Ma è vero anche il contrario, nel senso che non solo alcuni pazienti a rischio (molto) alto decidono di rinunciare all'intervento, ma alcuni pazienti a rischio moderato-basso possono essere fortemente motivati a diminuire ulteriormente il loro rischio. Pertanto, nei pazienti a rischio elevato (o molto elevato), le raccomandazioni relative al trattamento non devono mai essere ritenute "obbligatorie", così come nei pazienti a rischio moderato-basso non devono mai essere ritenute "proibite". Alcune evidenze dimostrano che le donne hanno una minore consapevolezza del loro rischio di MCV e della necessità di un intervento terapeutico rispetto agli uomini, il che implica di doversi impegnare al fine di migliorare il livello di consapevolezza, la valutazione del rischio e il trattamento nelle donne[52,346-351].

4.2 Ottimizzazione della gestione del rischio cardiovascolare

4.2.1 Obiettivi della comunicazione medico-paziente

Il medico deve fornire una presentazione personalizzata delle linee guida allo scopo di facilitarne la comprensione, di incoraggiare l'adozione delle modifiche dello stile di vita e di favorire l'aderenza al trattamento farmacologico, anche se nella pratica clinica quotidiana tutto ciò comporta delle difficoltà[352]. La capacità di un paziente di adottare uno stile di vita sano dipende da fattori cognitivi ed emotivi, dall'impatto di una diagnosi o dei sintomi, da fattori socioeconomici, dal livello di istruzione e dalla salute mentale. La suscettibilità percepita alla malattia e la prospettiva delle gravi conseguenze rappresentano anche delle componenti importanti della motivazione del paziente[353].

4.2.2 Come incentivare la motivazione

Le strategie di comunicazione come i colloqui motivazionali si rivelano utili[354]. Alle sedute di consultazione può essere prevista la partecipazione di un familiare o di un amico, specialmente nel caso di pazienti anziani. La capacità di relazionarsi è fondamentale e questo implica: concentrarsi prima dell'incontro, ascoltare attentamente, concordare ciò che è più importante, entrare in connessione con la storia del paziente ed approfondire lo stato emotivo[355]. Il metodo OARS (Open-ended questions, Affirmation, Reflective listening, and Summarising) aiuta da un lato i pazienti ad esprimere le loro sensazioni e dall'altro i medici a fornire un quadro riassuntivo, così come il metodo SMART (Specific, Measurable, Achievable, Realistic, Timely) può contribuire a definire gli obiettivi in termini di modifiche comportamentali[353,356]. Gli operatori sanitari devono necessariamente tenere conto della capacità, della fattibilità (fisica, sociale o ambientale) e delle motivazioni nel determinare le modifiche comportamentali[357]. Si raccomanda di adottare un approccio comportamentale multidisciplinare con il quale combinare le conoscenze e le competenze di diversi caregiver[358].

4.2.3 Ottimizzazione dell'aderenza alla terapia farmacologica

L'aderenza alla terapia varia dal 50% per la prevenzione primaria dell'ASCVD al 66% per la prevenzione secondaria[359]. Il medico deve prendere in considerazione in ciascun paziente la possibilità di non aderenza alla terapia e deve informarsi senza esprimere giudizi[360]. Circa il 9% dei casi di ASCVD in Europa è imputabile ad una scarsa aderenza al trattamento farmacologico[361]. I fattori che contribuiscono alla mancata aderenza comprendono la politerapia, regimi terapeutici/posologici complessi, un rapporto medico-paziente carente, la non accettazione della malattia, le convinzioni sulle conseguenze e sugli effetti collaterali, la capacità intellettiva/cognitiva, i disturbi mentali, le limitazioni fisiche, gli aspetti economici e il vivere da solo[360,362-364]. Da sottolineare che solamente la prospettiva di una riduzione consistente del rischio fa sì che il paziente sia motivato ad assumere un trattamento farmacologico preventivo, il che consente in questo caso di poter soprassedere ad un'adeguata comunicazione del rischio[365,366]. Un altro fattore importante è rappresentato dalla depressione e un adeguato trattamento migliora l'aderenza[367,368].

Le applicazioni per i dispositivi mobili possono favorire l'aderenza sia alla terapia farmacologica sia alle modifiche comportamentali[369], tenuto conto che sono di facile utilizzo e forse anche costo-efficaci[370].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

Tabella 6. Obiettivi terapeutici nelle differenti categorie di pazienti.

Categoria di pazienti	Obiettivi di prevenzione (STEP 1)	Obiettivi di prevenzione aggiuntivi/intensificati[a] (STEP 2)
Soggetti apparentemente sani	PA e lipidi: iniziare il trattamento farmacologico sulla base della valutazione del rischio di MCV (Tabella 5) o in presenza di valori di PAS >160 mmHg	
<50 anni	Smettere di fumare e ottimizzare lo stile di vita PAS <140 da ridurre a 130 mmHg se tollerato[b] C-LDL <2.6 mmol/l (100 mg/dl)	PAS <130 mmHg se tollerato[b] C-LDL <1.8 mmol/l (70 mg/dl) e riduzione di almeno il 50% nei pazienti ad alto rischio C-LDL <1.4 mmol/l (55 mg/dl) e riduzione di almeno il 50% nei pazienti a rischio molto alto
50-69 anni	Smettere di fumare e ottimizzare lo stile di vita PAS <140 da ridurre a 130 mmHg se tollerato[b] C-LDL <2.6 mmol/l (100 mg/dl)	PAS <130 mmHg se tollerato[b] C-LDL <1.8 mmol/l (70 mg/dl) e riduzione di almeno il 50% nei pazienti ad alto rischio C-LDL <1.4 mmol/l (55 mg/dl) e riduzione di almeno il 50% nei pazienti a rischio molto alto
≥70 anni	Smettere di fumare e ottimizzare lo stile di vita PAS <140 se tollerato[b] C-LDL <2.6 mmol/l (100 mg/dl)	Per il trattamento specifico dei fattori di rischio nei pazienti di età ≥70 anni si rimanda alla sezione 4
Pazienti con IRC	Smettere di fumare e ottimizzare lo stile di vita PAS <140 da ridurre a 130 mmHg se tollerato[b] C-LDL <2.6 mmol/l (100 mg/dl) e riduzione di almeno il 50% Altrimenti in base ad ASCVD e storia di DM	C-LDL <1.8 mmol/l (70 mg/dl) nei pazienti ad alto rischio e <1.4 mmol/l (55 mg/dl) nei pazienti a rischio molto alto (vedi Tabella 4)
Pazienti con FH	Smettere di fumare e ottimizzare lo stile di vita PAS <140 da ridurre a 130 mmHg se tollerato[b] C-LDL <2.6 mmol/l (100 mg/dl) e riduzione di almeno il 50% Altrimenti in base ad ASCVD e storia di DM	C-LDL <1.8 mmol/l (70 mg/dl) nei pazienti ad alto rischio e <1.4 mmol/l (55 mg/dl) nei pazienti a rischio molto alto (vedi Tabella 4)
Pazienti con DM di tipo 2		
DM ben controllato e di recente insorgenza (<10 anni), in assenza di TOD e senza fattori di rischio aggiuntivi per ASCVD	Smettere di fumare e ottimizzare lo stile di vita	
In assenza di ASCVD accertata o TOD severo (vedi Tabella 4 per le definizioni)	Smettere di fumare e ottimizzare lo stile di vita PAS <140 da ridurre a 130 mmHg se tollerato[b] C-LDL <2.6 mmol/l (100 mg/dl) HbA1c <53 mmol/mol (7.0%)	PAS <130 mmHg se tollerato[b] C-LDL <1.8 mmol/l (70 mg/dl) e riduzione di almeno il 50% Inibitori di SGLT2 o GLP-1RA
In presenza di ASCVD accertata e/o TOD severo (vedi Tabella 4 per le definizioni)	Smettere di fumare e ottimizzare lo stile di vita PAS <140 da ridurre a 130 mmHg se tollerato[b] C-LDL <1.8 mmol/l (70 mg/dl) HbA1c <64 mmol/mol (8.0%) Inibitori di SGLT2 o GLP-1RA MCV: terapia antiaggregante	PAS <130 mmHg se tollerato[b] C-LDL <1.4 mmol/l (55 mg/dl) e riduzione di almeno il 50% Inibitori di SGLT2 o GLP-1RA se non già in trattamento *Prendere eventualmente in considerazione le nuove strategie terapeutiche emergenti: DAPT, duplice terapia antitrombotica, colchicina, icosapent etile, ecc.*

(continua)

4.2.4 Obiettivi terapeutici

Nelle sezioni successive verranno discussi diversi ambiti del trattamento a livello individuale. Nella Tabella 6 sono sintetizzati gli obiettivi terapeutici ed alcuni interventi fondamentali in diverse categorie di pazienti. Per ulteriori informazioni sulle categorie di rischio e sul principio di un approccio graduale al raggiungimento degli obiettivi terapeutici si rimanda alla sezione 3.2.3.1. Per i dettagli sugli obiettivi terapeutici, su come conseguirli, sulla forza delle raccomandazioni e dei livelli di evidenza si rimanda alle relative sottosezioni.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

Tabella 6. *(segue)*

Categoria di pazienti	Obiettivi di prevenzione (STEP 1)	Obiettivi di prevenzione aggiuntivi/intensificati[a] (STEP 2)
Pazienti con ASCVD accertata	Smettere di fumare e ottimizzare lo stile di vita PAS <140 da ridurre a 130 mmHg se tollerato[b] Terapia ipolipemizzante orale intensiva mirata a conseguire valori di C-LDL <1.8 mmol/l (70 mg/dl) e riduzione di almeno il 50% Terapia antiaggregante	PAS <130 mmHg se tollerato[b] C-LDL <1.4 mmol/l (55 mg/dl) e riduzione di almeno il 50% *Prendere eventualmente in considerazione le nuove strategie terapeutiche emergenti: DAPT, duplice terapia antitrombotica, colchicina, icosapent etile, ecc.*

ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; DAPT, duplice terapia antiaggregante piastrinica; DM, diabete mellito; EAS, European Atherosclerosis Society; ESC, Società Europea di Cardiologia; FH, ipercolesterolemia familiare; GLP-1RA, agonisti recettoriali del glucagon-like peptide 1; HbA1c, emoglobina glicata; IRC, insufficienza renale cronica; MCV, malattia cardiovascolare; PA, pressione arteriosa; PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica (clinica); SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2; TOD, danno d'organo.
[a]In base al rischio (residuo) a 10 anni e/o il beneficio lifetime stimato (vedi Tabella 4 per i dettagli), le comorbilità e le preferenze del paziente. I livelli di evidenza per gli obiettivi terapeutici intensivi sono diversi, vedi le tabelle delle raccomandazioni nelle sezioni 4.6 e 4.7. Per i pazienti con IRC e FH, gli obiettivi di C-LDL sono tratti dalle linee guida ESC/EAS 2019 per il trattamento delle dislipidemie.
[b]Gli obiettivi terapeutici per la PAD clinica sono <80 mmHg.

4.3 Ottimizzazione dello stile di vita

4.3.1 Attività fisica ed esercizio

L'attività fisica determina una riduzione del rischio di numerosi outcome avversi in tutte le fasce di età e in entrambi i sessi, con un'associazione inversa tra attività fisica di moderata-vigorosa intensità e mortalità per ogni causa, morbilità e mortalità CV, nonché incidenza di DM di tipo 2[371-373,383-387]. La riduzione del rischio si osserva per qualsiasi quantità di attività fisica ed è massima nei soggetti meno attivi[371-374,386,387]. Maggiori informazioni sulla prescrizione dell'attività fisica sono reperibili nelle ultime linee guida ESC[388].

4.3.1.1 Prescrizione dell'attività fisica

La prescrizione dell'attività fisica deve essere individualizzata in termini di frequenza, intensità, tempo (durata), tipologia e progressiva intensificazione[389]. Le raccomandazioni sullo screening prepartecipazione sono riportate nelle ultime linee guida ESC[388]. Gli interventi che si sono dimostrati in grado di aumentare il livello di attività fisica e di ridurre la sedentarietà si basano sui modelli comportamentali che prevedono la definizione degli obiettivi, la valutazione periodica degli obiettivi, l'automonitoraggio e il feedback[373,380,381]. L'uso di dispositivi indossabili per la misurazione dell'attività può contribuire ad incrementare i livelli di attività fisica[382]. È estremamente importante incoraggiare ciascun soggetto a scegliere un'attività fisica che lo diverta e/o che possa essere inserita nella sua routine quotidiana, così che sarà più facile da praticare.

4.3.1.2 Attività fisica aerobica

I tipi di attività fisica aerobica comprendono pratiche come camminare, fare jogging, andare in bicicletta, ecc.[389]. Per i soggetti adulti si raccomanda di praticare almeno 150-300 min/settimana di attività fisica moderata o 75-150 min/settimana di attività fisica vigorosa o una combinazione delle due nell'arco della settimana[371,372]. Livelli anche superiori di attività fisica conferiscono ulteriori benefici. Nei soggetti che non sono in grado di raggiungere le quantità minime di esercizio deve essere incentivata la pratica dell'attività fisica, così come nei soggetti sedentari è raccomandato un graduale incremento dei livelli di attività fisica. Nel caso di soggetti anziani o affetti da patologie croniche che non sono in grado di praticare 150 min/settimana di attività fisica di moderata intensità, questa deve essere modulata in base alle loro capacità e alle loro condizioni[371-375,384,385]. Sessioni di allenamento anche inferiori ai 10 min sono associate ad un miglioramento dell'outcome, compresa la mortalità[371,390].

L'attività fisica può essere espressa in termini sia assoluti che relativi[389]. L'intensità assoluta è la quantità di energia spesa per ciascun minuto di esercizio, espressa dal consumo

Raccomandazioni per l'attività fisica

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Agli adulti di qualsiasi età si raccomanda di cercare di praticare almeno 150-300 min alla settimana di attività fisica aerobica di moderata intensità o 75-150 min alla settimana di attività fisica aerobica vigorosa o una combinazione equivalente delle due, al fine di ridurre la mortalità CV e da ogni causa e la morbilità[371,372].	I	A
Agli adulti che non sono in grado di praticare 150 min alla settimana di attività fisica aerobica di moderata intensità si raccomanda di mantenersi attivi quanto più possibile a seconda delle loro capacità e del loro stato di salute[373,374].	I	B
Si raccomanda di ridurre la sedentarietà svolgendo almeno attività leggere durante la giornata al fine di ridurre la mortalità CV e da ogni causa e la morbilità[375-377].	I	B
Si raccomanda di praticare attività fisica di resistenza, oltre che aerobica, per almeno 2 giorni alla settimana al fine di ridurre la mortalità da ogni causa[378,379].	I	B
Al fine di favorire la pratica di attività fisica devono essere presi in considerazione gli interventi sullo stile di vita, come i programmi educazionali individuali o di gruppo, le tecniche di modifica comportamentale, il counseling telefonico e l'utilizzo di dispositivi indossabili per la misurazione dell'attività[380-382].	IIa	B

CV, cardiovascolare.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

Tabella 7. Classificazione dell'intensità dell'attività fisica ed esempi di livelli di intensità assoluta e relativa.

Intensità assoluta			Intensità relativa		
Intensità	**MET[a]**	**Esempi**	**%FC max**	**RPE (scala di Borg)**	**Talk test**
Lieve	1.1-2.9	Camminare <4.7 km/h, lavori domestici leggeri	57-63	10-11	
Moderata	3-5.9	Camminare a passo moderato o sostenuto (4.1-6.5 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)	77-95	14-17	La respirazione è estremamente affannosa e non si è in grado di tenere una conversazione con facilità

%FC max, percentuale della frequenza cardiaca massima misurata o teorica (220 – età); MET, equivalente metabolico; RPE, scala di percezione soggettiva dello sforzo (scala di Borg basata su 6-20 punti).
[a]Il MET 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.
Modificata da[392]

di ossigeno per unità di tempo (ml/min o l/min) o dall'equivalente metabolico (MET). È disponibile un elenco del dispendio energetico espresso 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[389].

L'intensità relativa è il livello di sforzo massimo (di picco) richiesto per svolgere un'attività espresso dal livello individuale di efficienza cardiorespiratoria (%VO_2 max), dalla percentuale della frequenza cardiaca massima (di picco) (%FC_{max}) o dalla percezione soggettiva dello sforzo determinata mediante la scala di Borg. A parità di attività fisica, i soggetti meno in forma necessitano generalmente di livelli di sforzo più elevati rispetto ai soggetti più allenati. Le misurazioni dell'intensità relativa sono essenziali per poter personalizzare la prescrizione dell'attività fisica[389].

Nella Tabella 7 è riportata la classificazione del livelli di intensità assoluta e relativa di attività fisica con relativi esempi.

4.3.1.3 Attività fisica di resistenza

L'allenamento di resistenza combinato con l'attività fisica aerobica si associa ad un minor rischio di eventi CV e di morte per ogni causa[378,379,393-395]. Si consiglia di eseguire 1-3 serie di 8-12 ripetizioni ad un'intensità compresa tra il 60% e l'80% del carico massimale per una singola ripetizione, da programmare almeno 2 giorni alla settimana e prevedendo 8-10 esercizi diversi mirati ad impegnare i principali gruppi muscolari. Nei soggetti di età avanzata o con marcato decondizionamento fisico si consiglia di iniziare con una serie di 10-15 ripetizioni al 40-50% del carico massimale per una singola ripetizione[389]. Inoltre, nei soggetti anziani a rischio di cadute si raccomanda di eseguire un'attività fisica che combini componenti di aerobica e di potenza con esercizi bilanciati[372].

4.3.1.4 Sedentarietà

Uno stile di vita sedentario aumenta sia il rischio di sviluppare diverse patologie croniche maggiori sia la mortalità[371,372,375-377,396-399]. Nei soggetti adulti fisicamente inattivi, un'attività fisica lieve anche di soli 15 min al giorno si traduce verosimilmente in un beneficio. Esistono evidenze contrastanti per poter indicare esattamente come le sessioni di esercizio volte a contrastare uno stile di vita sedentario si associno agli outcome di salute[375,398,400].

4.3.2 Alimentazione e consumo di alcool

Le abitudini alimentari influenzano il rischio CV, incidendo soprattutto su alcuni fattori di rischio come la colesterolemia, la PA, il peso corporeo e il DM[401,402]. Le caratteristiche di una sana alimentazione sono riassunte nella Tabella 8. Per quanto ai fini della salute CV restino comunque importanti le raccomandazioni sui nutrienti e gli alimenti, esiste una certa preoccupazione sulla sostenibilità ambientale che porta sempre più verso modelli alimentari a prevalenza vegetale[411,412].

4.3.2.1 Acidi grassi

Il rischio di CHD diminuisce quando viene sostituito adeguatamente non solo l'introito di grassi saturi (Figura 10) ma anche quello di carne e latticini[406,407]. L'apporto isocalorico di grassi polinsaturi (-25%), grassi monoinsaturi (-15%) e in una certa misura di cereali integrali (-9%) in sostituzione dei grassi saturi è risultato associato ad una riduzione del rischio di CHD[408,409].

Una riduzione dell'introito di acidi grassi saturi a meno del 10% dell'apporto calorico può verosimilmente tradursi in un ulteriore beneficio[405]. Tuttavia, gli effetti ipolipemizzanti derivanti dalla sostituzione degli acidi grassi saturi con quelli polinsaturi possono risultare meno consistenti nei soggetti obesi (5.3%) rispetto a quelli normopeso (9.7%)[421].

Gli acidi grassi trans, che si formano durante il processo di lavorazione industriale, esercitano effetti nocivi in termini di aumento del colesterolo totale e diminuzione del C-HDL. Mediamente un introito di acidi grassi trans del 2% dell'apporto energetico comporta un aumento del rischio di CHD del 23%[422]. Un regolamento della Commissione Europea (aprile 2019) ha stabilito che il contenuto di acidi grassi trans negli alimenti non deve superare i 2 g per 100 g di grassi (https://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/trans-fat-food_en).

Quando vengono osservate le raccomandazioni delle linee guida che prevedono una diminuzione dell'introito di grassi

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

Raccomandazioni per l'alimentazione e il consumo di alcool

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Si raccomanda una sana alimentazione, in quanto costituisce la pietra miliare per la prevenzione delle MCV in tutti i soggetti[401,402].	I	A
Per ridurre il rischio di MCV si raccomanda di adottare la dieta mediterranea o analogo modello alimentare[403,404].	I	A
Per ridurre il rischio di MCV si raccomanda di sostituire i grassi saturi con quelli insaturi[405-409].	I	A
Per ridurre la PA e il rischio di MCV si raccomanda di limitare il consumo di sale[410].	I	A
Si raccomanda di scegliere un modello alimentare a prevalenza vegetale, ricco di fibre, che comprenda cereali integrali, frutta, verdura, legumi e noci[411,412].	I	B
Si raccomanda di limitare il consumo di alcool ad un massimo di 100 g alla settimana[413-415].	I	B
Si raccomanda di mangiare pesce, preferibilmente grasso, almeno una volta a settimana e di limitare il consumo di carne (e carni lavorate)[406,416-418].	I	B
Si raccomanda di limitare il consumo di zuccheri, in particolare di bevande zuccherate, ad un massimo del 10% dell'apporto energetico totale[419,420].	I	B

MCV, malattia cardiovascolare; PA, pressione arteriosa.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

Tabella 8. Caratteristiche di una sana alimentazione.

Prediligere un modello alimentare a prevalenza vegetale.
Il consumo di acidi grassi saturi deve essere meno del 10% dell'apporto energetico totale, tramite sostituzione con PUFA, MUFA e carboidrati derivati da cereali integrali.
Il consumo di acidi grassi trans-insaturi deve essere ridotto al minimo e non derivare da alimenti trattati.
Meno di 5 g di sale al giorno.
30-45 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).
Il consumo di carne rossa non deve superare i 300-500 g alla settimana, in particolare riducendo al minimo le carni lavorate.
Il consumo di pesce è raccomandato 1-2 volte alla settimana, in particolare pesce grasso.
30 g di noci non salate al giorno.
Il consumo di bevande alcoliche non deve superare i 100 g alla settimana.
Deve essere assolutamente scoraggiato il consumo di bevande zuccherate come le bibite analcoliche e i succhi di frutta.

MUFA, acidi grassi monoinsaturi; PUFA, acidi grassi polinsaturi.

saturi, questo si accompagna ad una riduzione dell'apporto di colesterolo nella dieta.

4.3.2.2 Minerali e vitamine

Una riduzione del consumo di sodio si traduce verosimilmente in un calo della PAS di 5.8 mmHg nei pazienti ipertesi e di 1.9 mmHg in quelli normotesi[410]. Nello studio DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) è stata osservata una relazione dose-risposta tra ridotto apporto di sodio e calo dei valori pressori[423]. Una metanalisi ha riportato una riduzione degli eventi di ASCVD del 20% (RR 0.80) a fronte di una riduzione del consumo di sale di 2.5 g/die[410]. Esistono invece dati controversi sull'esistenza di una relazione a forma di U o J tra consumo di sale e rischio di ASCVD[424]. La presenza di patologie sottostanti o uno stato di malnutrizione possono comportare un minor consumo di alimenti e di sale ma aumentare il rischio di ASCVD[410,425,426]. L'insieme delle evidenze attribuiscono alla riduzione dell'introito di sale un ruolo importante nel prevenire l'insorgenza di CHD e ictus.

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, con quantità ottimali che non dovrebbero superare i 3 g/die. Differenti scelte alimentari (minor consumo di cibi conservati) così come una riformulazione dei prodotti riducendone il contenuto di sale possono contribuire a ridurre l'introito di sale (vedi sezione 5.2.2).

Il potassio (presente ad esempio nella frutta e nella verdura) influisce positivamente sui valori pressori e sul rischio di ictus (RR 0.76)[427].

Per quanto riguarda le vitamine, diversi studi osservazionali hanno documentato un'associazione inversa tra i livelli di vitamina A ed E e il rischio di ASCVD, ma diversi studi di intervento non sono riusciti a confermare tali risultati. Anche nel caso di studi sulla supplementazione di vitamine del gruppo B (B6, acido folico e B12) e di vitamina C ed E non sono stati riportati effetti benefici[428,429].

4.3.2.3 Fibre

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)[430], mentre un aumento di 10 g/die si associa ad una riduzione del 16% del rischio di ictus (RR 0.84) e del 6% del rischio di DM di tipo 2 (RR 0.94)[431,432]. Un elevato introito di fibre può determinare una riduzione della risposta glicemica postprandiale dopo un pasto ad alto contenuto di carboidrati, nonché una riduzione dei livelli di trigliceridi[423].

4.3.2.4 Particolari alimenti e gruppi di alimenti

4.3.2.4.1 Frutta, verdura e legumi. Una metanalisi ha riportato una riduzione della mortalità CV del 4% 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[434]. In una metanalisi è stata evidenziata una riduzione del rischio di ictus dell'11% negli individui che assumevano 3-5 porzioni di frutta e verdura al giorno e del 26% negli individui che ne assumevano più di 5 porzioni rispetto a quelli che ne consumavano meno di 3 porzioni[435,436]. Una porzione di legumi al giorno determina una riduzione del C-LDL di 0.2 mmol/l ed è correlata ad un rischio inferiore di CHD[437,438].

4.3.2.4.2 Noci. Una metanalisi di studi prospettici di coorte ha documentato che il consumo di 30 g/die di noci si asso-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

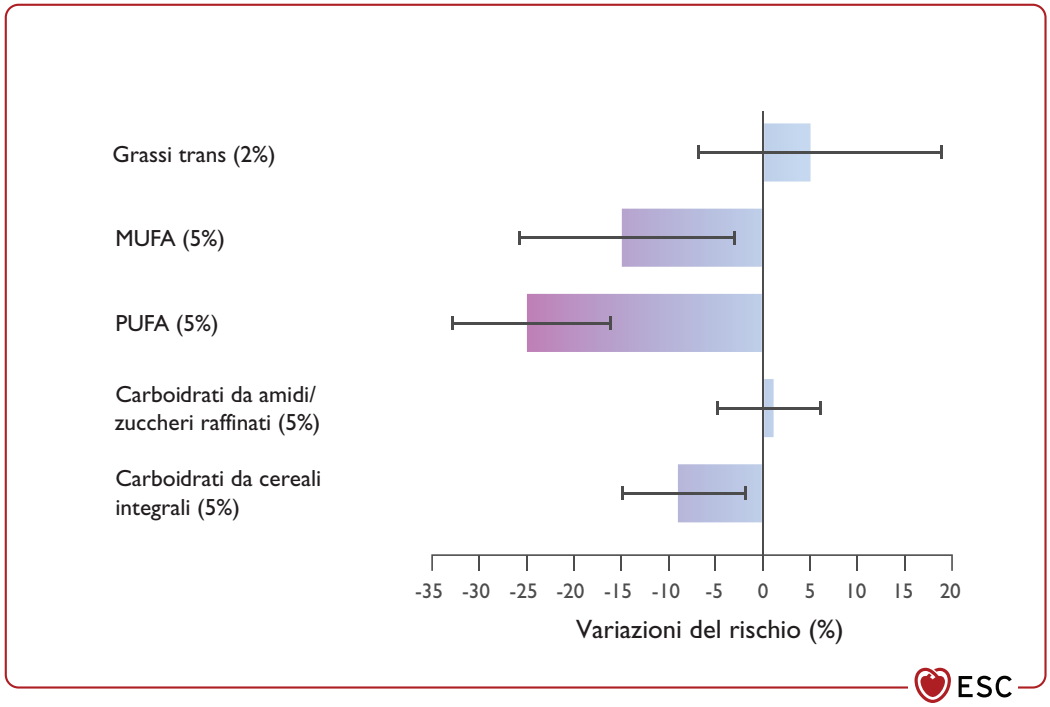

Figura 10. Stima delle variazioni percentuali del rischio di coronaropatia associato ad una sostituzione isocalorica di grassi saturi con altri tipi di grassi o carboidrati.
MUFA, acidi grassi monoinsaturi; PUFA, acidi grassi polinsaturi.
Riprodotta da Sacks et al.[409]

cia ad una riduzione del rischio di ASCVD di circa il 30%[438]. Sia le noci che i legumi contengono fibre e altri componenti bioattivi[438].

4.3.2.4.3 Carne. Dal punto di vista sia della salute che dell'ambiente si raccomanda un minor consumo di carne, soprattutto di quella lavorata[411]. Anche se una restrizione dell'introito di carne rossa ha un effetto praticamente nullo o solamente limitato sui principali outcome cardiometabolici[416], la sua sostituzione con alimenti vegetali di alta qualità (noci, soia e legumi) migliora invece i livelli di colesterolemia[406]. In una recente analisi, una maggiore assunzione di carne lavorata e di carne rossa non lavorata è risultata associata ad un aumento del 7% e 3%, rispettivamente, del rischio di ASCVD[417].

Riducendo l'assunzione di carni lavorate, si riduce automaticamente anche l'introito di sale. Il World Cancer Research Fund raccomanda di limitare il consumo di carne rossa a 350-500 g/settimana[439].

4.3.2.4.4 Pesce e supplementazioni di olio di pesce. Diversi studi indicano che il consumo di almeno una porzione di pesce alla settimana, specie se ad elevato contenuto di acidi grassi polinsaturi (PUFA) n-3, determina una riduzione del rischio di CAD del 16% e che il consumo di pesce 2-4 volte alla settimana si associa ad una riduzione del rischio di ictus del 6%[440], con il rischio che aumenta esponenzialmente a fronte di un consumo limitato o assente.

Alcune metanalisi e una recente revisione Cochrane non hanno evidenziato alcun beneficio derivante dall'uso dell'olio di pesce sugli outcome CV e/o sulla mortalità[441-443], pur essendo stata osservata una riduzione del 7% del rischio di CHD. In una metanalisi di 13 RCT che ha incluso i risultati degli studi VITAL (Vitamin D and Omega-3 Trial), ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) e REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events con Icosapent Ethyl-Intervention Trial)[444], escludendo dall'analisi i dati del REDUCE-IT, l'olio di pesce si associava ad una riduzione degli eventi totali di ASCVD (RR 0.97) e di morte per CHD (RR 0.92)[444], che veniva confermata includendo i dati del REDUCE-IT (condotto in soggetti con elevata trigliceridemia in trattamento con icosapent etile ad alte dosi vs placebo)[444]. Tuttavia, questo è l'unico studio in cui sia stata testata la somministrazione di icosapent etile ad alte dosi, sollevando anche diverse questioni in merito alla scelta del tipo di placebo (olio minerale). Più di recente, lo studio STRENGTH (Long-Term Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk with Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia) non è riuscito a dimostrare il beneficio della combinazione di acido eicosapentaenoico e acido docosaesaenoico[445].

4.3.2.4.5 Bevande alcoliche. Il consumo di bevande alcoliche non deve superare i 100 g di alcool puro alla settimana, ma come tale limite massimo di sicurezza, valido per entrambi i sessi[413], si traduca in termini di numero di consumazioni dipende dalla quantità di ciascuna bevanda, i cui standard variano da paese a paese tra 8 e 14 g. Un consumo alcolico oltre tale limite comporta una riduzione dell'aspettativa di vita.

I risultati di studi epidemiologici indicano che, mentre un maggior consumo di alcool si associa in maniera sostanzialmente lineare ad un rischio più elevato per tutti i sottotipi di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

ictus, per coronaropatia, SC e diversi sottotipi di MCV meno comuni, viceversa sembra associarsi in maniera lineare ad un minor rischio di infarto miocardico[413]. Inoltre, studi di randomizzazione mendeliana non hanno confermato un effetto protettivo contro lo sviluppo di ASCVD derivante da un moderato consumo alcolico, evidenziando nei soggetti astemi un rischio più basso di outcome CV avversi e documentando come l'assunzione di qualsiasi dose di alcool comporti un innalzamento dei valori pressori e del BMI[441,415]. Questi dati mettono quindi in discussione il concetto in base al quale un moderato consumo alcolico si associ generalmente ad un minor rischio di MCV.

4.3.2.4.6 **Bevande analcoliche e zuccherate.** Nel Nurses' Health Study, un consumo regolare di bibite zuccherate (2 volte al giorno vs 1 volta al mese) è risultato associato ad un aumento del rischio di CAD del 35% nelle donne, a differenza delle bevande dolcificate per le quali non è stata evidenziata alcuna correlazione. Nella coorte dello studio EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), il consumo di bevande zuccherate o dolcificate è risultato associato alla mortalità per tutte le cause, mentre solamente le bevande dolcificate sono risultate associate alla mortalità per patologie circolatorie[419]. 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[420].

4.3.2.4.7 **Caffè.** Il caffè non filtrato contiene sostanze come il cafestolo e il kahweol che inducono un aumento del C-LDL, comportando un aumento del rischio di morte per ASCVD anche del 25% nel caso di 9 o più consumazioni al giorno[446]. Il caffè non filtrato comprende il caffè bollito, il caffè greco e turco e alcuni caffè espresso. Un consumo moderato di caffè (3-4 tazze al giorno) non sembrerebbe nocivo, anzi addirittura moderatamente benefico[447].

4.3.2.4.8 **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[448]. L'effetto ipocolesterolemizzante è aggiuntivo a quello derivante da una dieta a basso contenuto di grassi o dall'utilizzo di statine. Ad oggi non sono stati ancora condotti studi con endpoint clinici.

Le supplementazioni di lievito di riso rosso non sono raccomandate e possono anche provocare effetti collaterali[449].

4.3.2.4.9 **Modelli alimentari.** La valutazione dell'impatto di un modello alimentare completo consente di delineare il potenziale di prevenzione della dieta. Il modello alimentare della dieta mediterranea prevede l'assunzione elevata di frutta, verdura, legumi, cereali integrali, pesce e olio d'oliva, un consumo moderato di alcool e un ridotto consumo di carne (rossa), latticini ed acidi grassi saturi. Una maggiore aderenza alla dieta mediterranea si associa ad una riduzione dell'incidenza di MCV e della mortalità CV del 10% e ad una riduzione della mortalità per tutte le cause dell'8%[403]. L'aderenza per 5 anni ad un regime alimentare basato sulla dieta mediterranea integrata con noci ha determinato, rispetto ad una dieta di controllo, una riduzione del rischio di MCV del 28% e del 31% con una dieta integrata con l'olio extravergine d'oliva[404].

Anche un regime alimentare in maggior misura a base vegetale può contribuire a ridurre il rischio di ASCVD[411].

4.3.3 Peso e composizione corporea

Raccomandazioni per il peso corporeo

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Per i soggetti sovrappeso od obesi si raccomanda di conseguire una riduzione del peso allo scopo di ridurre la PA, la dislipidemia e il rischio di sviluppare DM di tipo 2, migliorando così il profilo di rischio CV[450,451].	I	A
Sebbene diverse diete risultino efficaci nel conseguire un calo ponderale, nell'ottica del rischio di MCV si raccomanda di mantenere nel tempo una sana alimentazione[452-454].	I	A
La chirurgia bariatrica per i soggetti obesi ad alto rischio deve essere presa in considerazione quando le modifiche dello stile di vita non consentono di mantenere un peso corporeo ideale[455].	IIa	B

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

4.3.3.1 **Obiettivi terapeutici e modalità del trattamento**
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. Tuttavia, riuscire a mantenere anche una moderata perdita di peso del 5-10% rispetto al basale ha effetti salutari sui fattori di rischio, quali la PA, il profilo lipidico e il controllo glicemico[450,451], nonché sulla mortalità precoce da ogni causa[456]. Nei soggetti (biologicamente) anziani, una perdita di peso si associa ad una minore morbilità ma ad una maggiore mortalità ("paradosso dell'obesità") e in questi casi l'attenzione deve essere rivolta soprattutto a preservare la massa muscolare e a mantenere una buona alimentazione, più che a conseguire una perdita di peso.

4.3.3.2 **Diete per perdere peso**
La restrizione calorica rappresenta la pietra miliare del trattamento e l'attività fisica è essenziale per mantenere il calo ponderale ed evitare di riacquistare peso, ma questi aspetti non saranno trattati in questa sede. Le diete ipocaloriche possono essere classificate nel seguente modo:

1. Diete mirate a ridurre il rischio di ASCVD, incluse quelle a base vegetale[457,458] e le diete mediterranee ipocaloriche[458,459], modulabili a seconda della disponibilità locale degli alimenti e delle preferenze.
2. Diete con una diversa composizione dei macronutrienti in termini di carboidrati e grassi, che comprendono le diete a basso o bassissimo contenuto di carboidrati (con 50-130 g e 20-49 g di carboidrati/die, rispettivamente), le diete a moderato contenuto di carboidrati (>130-225 g di carboidrati/die) e le diete a basso contenuto di grassi (<30% di calorie derivate dai grassi).
3. Diete iperproteiche mirate a mantenere la massa muscolare magra e a conferire un maggior senso di sazietà.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

4. Diete basate su particolari tipologie di alimenti (es. elevato consumo di frutta e verdura o minimo introito di zuccheri raffinati).
5. Diete con una restrizione calorica limitata a determinati periodi di tempo, per esempio per 2 giorni alla settimana o a giorni alterni (digiuno intermittente) o durante certe ore della giornata (dieta a restrizione temporale).

Tutte queste tipologie di dieta portano ad un calo ponderale a breve termine sostanzialmente simile[452-454], i cui effetti tendono a diminuire nell'arco di 1 anno[453]. Al contrario, i benefici della dieta mediterranea tendono a persistere nel tempo. Affinché una dieta si riveli salutare nel lungo termine è importante la qualità dei nutrienti dai quali è costituita, ad esempio se i grassi saturi vengono sostituiti con quelli insaturi (vedi sezione 4.3.2.1) o se vengono inclusi i carboidrati ricchi di fibre[460].

Le diete a basso o bassissimo contenuto di carboidrati possono avere dei vantaggi per quanto riguarda il controllo dell'appetito, l'abbassamento dei livelli di trigliceridi e un minor ricorso ai farmaci anti-diabetici[461], ma possono essere chetogeniche e necessitare quindi di una supervisione da parte del medico o quanto meno del dietologo. Esistono solamente pochi studi in questo ambito di durata superiore ai 2 anni. Nel lungo termine deve essere evitata l'assunzione eccessiva di carboidrati, optando per l'apporto di grassi e di proteine di origine vegetale anziché animale che conferiscono maggiori vantaggi[462].

A parità di introito calorico, i regimi di restrizione calorica intermittente o continua producono una perdita di peso analoga[463].

I farmaci approvati in Europa per favorire il calo ponderale (orlistat, naltrexone/bupropione, liraglutide ad alto dosaggio) possono essere di supporto al cambiamento dello stile di vita per la perdita e il mantenimento del peso, ma non sono sempre privi di effetti collaterali. Una metanalisi di studi sulla perdita di peso coadiuvata dall'assunzione di farmaci ha riportato effetti favorevoli sulla PA, sul controllo glicemico e sulla mortalità per ASCVD[464].

Un'opzione di trattamento particolarmente efficace nei soggetti con obesità estrema o associata a comorbilità è data dalla chirurgia bariatrica. In una metanalisi, i pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica hanno mostrato una riduzione della mortalità totale, per ASCVD e per cancro di oltre il 50% rispetto ai controlli di peso analogo trattati con presidi non chirurgici[455].

4.4 Assistenza sanitaria mentale e interventi psicosociali

Il trattamento di uno stile di vita poco salutare riduce il rischio di MCV e migliora la salute mentale. La cessazione del fumo, ad esempio, ha un effetto positivo sugli outcome della depressione[474,475], così come la terapia dell'esercizio fisico[113,476] e un'alimentazione sana[477]. Gli interventi basati sull'evidenza per la cessazione del fumo e per la promozione dell'attività fisica e di una sana alimentazione sono considerati utili e attuabili anche nei soggetti con disturbi mentali[465,478-480].

I disturbi mentali sono associati ad un aumentato rischio di MCV e conferiscono una prognosi peggiore nei pazienti con ASCVD, a causa dello sviluppo di eventi CV o di altre cause di morte, non ultimo il suicidio[100,113,305]. I trattamenti di salute mentale sono efficaci nel ridurre i sintomi dello stress e migliorano la qualità della vita. Alcuni studi osservazionali indicano che il trattamento e la remissione della depressione contribuiscono a ridurre il rischio di MCV[113,481-484]. Nei pazienti con CHD, gli interventi psicologici hanno dimostrato di ridurre la mortalità cardiaca (RR 0.79) e alleviare i sintomi psicologici[466]. La psicoterapia incentrata sulla gestione dello stress nei pazienti con ASCVD migliora l'outcome CV. Nello studio SUPRIM (Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project), i pazienti del gruppo intervento hanno mostrato una riduzione dell'incidenza di eventi di ASCVD fatali e non fatali del 41% [hazard ratio (HR 0.59)] e tassi inferiori di IMA ricorrente (HR 0.55)[467]. Nello studio SWITCHD (Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease), un programma di intervento psicosociale ha determinato una riduzione considerevole della mortalità per tutte le cause (OR 0.33)[468]. In un recente RCT, la riabilitazione cardiaca (RC) congiuntamente ad un intervento di gestione dello stress ha portato ad una riduzione significativa degli eventi di ASCVD rispetto alla sola RC standard (HR 0.49)[469]. Per quanto riguarda la psicofarmacoterapia nei pazienti con CHD e depressione, il trattamento con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) è efficace nel ridurre i tassi di riospedalizzazione per CHD (rapporto di rischio 0.63) e la mortalità per tutte le cause (rapporto di rischio 0.56)[470]. In un recente RCT condotto in pazienti con SCA e depressione, il trattamento con l'SSRI escitalopram è risultato associato ad una riduzione dell'endpoint composito di mortalità per tutte le cause, infarto miocardico o procedura coronarica percutanea (PCI) (HR 0.69)[471]. L'assistenza integrata nei pazienti depressi con CHD ha un limitato effetto nel migliorare la sintomatologia depressiva, ma di contro riduce significativamente gli eventi cardiaci maggiori a breve termine[485].

Raccomandazioni per l'assistenza sanitaria mentale e gli interventi psicosociali a livello individuale

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
I pazienti con disturbi mentali necessitano di maggiore attenzione e supporto per migliorare l'aderenza alle modifiche dello stile di vita e al trattamento farmacologico[3,465].	I	C
Nei pazienti con disturbi mentali affetti da ASCVD si raccomandano un'assistenza sanitaria mentale basata sull'evidenza e la cooperazione interdisciplinare[100,113,466].	I	B
In caso di ASCVD associata a stress deve essere valutata l'opportunità di indirizzare il paziente ad uno psicoterapeuta per la gestione dello stress al fine di migliorare l'outcome CV e ridurre i sintomi dello stress[467-469].	IIa	B
Nei pazienti con CHD e depressione maggiore di entità moderato-severa deve essere preso in considerazione il trattamento antidepressivo con SSRI[470,471].	IIa	B
Nei pazienti con SC e depressione maggiore non è raccomandato l'uso di SSRI, SNRI e antidepressivi triciclici[472,473c].	III	B

ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; CHD, cardiopatia; CV, cardiovascolare; SC, scompenso cardiaco; SNRI, inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina; SSRI, inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.
[c]Per la spiegazione dettagliata di questa raccomandazione si rimanda alla sezione 2.1 dell'Addenda online.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

In merito agli effetti collaterali dei trattamenti psicofarmacologici, molti psicofarmaci sono associati ad un aumentato rischio di morte cardiaca improvvisa[486]. Nei pazienti con SC, gli antidepressivi comportano un aumento del rischio di mortalità cardiaca e per tutte le cause (HR 1.27; per i dettagli si rimanda alla sezione 4.4 dell'Addenda online)[472]. Pertanto, nei pazienti con ASCVD che presentano disturbi mentali complessi, in particolare quelli che necessitano di un trattamento con psicofarmaci, è opportuna una collaborazione interdisciplinare.

4.5 Interventi per la cessazione del fumo

Raccomandazioni per le strategie di cessazione del fumo

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Smettere di fumare qualsiasi prodotto a base di tabacco, in quanto il fumo costituisce un fattore di rischio indipendente e causale per ASCVD[487,488].	I	A
Nei fumatori prendere in considerazione l'assistenza durante il follow-up, la terapia sostitutiva della nicotina, la vareniclina e il bupropione da soli o in associazione[489-494].	IIa	A
Si raccomanda la cessazione del fumo indipendentemente dall'aumento di peso, in quanto l'incremento ponderale non ne diminuisce i benefici sul rischio di ASCVD[495].	I	B

ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

4.5.1 Cessazione del fumo

Smettere di fumare è potenzialmente la più efficace di tutte le misure di prevenzione e si associa a una riduzione consistente degli eventi di infarto miocardico (ricorrente) e della mortalità[487,488]. L'aumento dell'aspettativa di vita libera da MCV è sostanziale a tutte le età ed i benefici sono ovviamente ancor più significativi se si tiene conto anche delle altre complicanze che derivano dall'abitudine tabagica. Dall'età di 45 anni, si guadagnano 3-5 anni di aspettativa di vita che si mantengono fino ai 65 anni negli uomini e fino ai 75 anni nelle donne (Figura 11). Anche nei forti fumatori (≥20 sigarette/die), la cessazione del fumo diminuisce il rischio di MCV entro 5 anni, pur rimanendo elevato successivamente. I benefici complessivi sulla salute saranno ancora più evidenti in termini di salute libera da CHD.

A tutti i fumatori deve essere raccomandato di smettere di fumare e deve essere evitata anche l'esposizione al fumo passivo. Quando si ha a disposizione poco tempo può tornare utile fornire dei consigli molto brevi (Tabella 9). Il consiglio di smettere di fumare diventa imperativo all'atto della diagnosi di MCV e in concomitanza del trattamento. Spronare il soggetto a smettere di fumare, passare brevemente in rassegna i benefici che ne derivano non solo per la salute CV ma anche in generale e concordare uno specifico programma che preveda controlli periodici rappresentano tutti interventi basati sull'evidenza.

Nei fumatori che smettono di fumare verosimilmente andranno incontro ad un aumento del peso pari a mediamente 5 kg ma i benefici per la salute derivanti dalla cessazione del fumo sono di gran lunga superiori ai rischi correlati all'aumento del peso[495]. Accade di frequente che i pazienti con CHD continuino o riprendano a fumare, specie se affetti da grave depressione o influenzati da fattori ambentali[498]. Le terapie di gestione dell'umore possono migliorare l'outcome nei pazienti che soffrono o hanno sofferto di depressione[499].

4.5.2 Trattamenti farmacologici basati sull'evidenza

Nei fumatori che si dimostrano decisi a voler smettere di fumare deve essere preso in considerazione il supporto farmacologico. I trattamenti farmacologici basati sull'evidenza comprendono la terapia sostitutiva della nicotina (NRT), il bupropione, la vareniclina a la citisina (quest'ultima non diffusamente disponibile)[489-491]. Qualsiasi forma di NRT (gomme da masticare, cerotti transdermici alla nicotina, spray nasali, preparazioni per inalazione e compresse sublinguali) risulta efficace. La combinazione di due tipi di NRT rispetto ad una singola forma di NRT e le gomme da masticare da 4 mg rispetto a quelle da 2 mg hanno una maggiore probabilità di successo[492]. La NRT non comporta effetti avversi nei pazienti con ASCVD[493], ma le evidenze a favore della sua efficacia in questa categoria di pazienti non sono conclusive[494], mentre la vareniclina (RR 2.6), il bupropione (RR 1.4), l'assistenza telefonica (RR 1.5) e il counseling individuale (RR 1.6) si accompagnano tutti ad un incremento dei tassi di cessazione[494]. L'antidepressivo bupropione facilita la cessazione del fumo a lungo termine con un'efficacia analoga a quella della NRT[490].

Il trattamento con vareniclina alla dose di 1 mg bid determina un aumento dei tassi di cessazione di oltre il doppio rispetto al placebo[491], con un RR per la cessazione vs NRT di 1.25 e vs bupropione di 1.4. Dosaggi inferiori o variabili sono altrettanto efficaci e hanno minori effetti collaterali. L'assunzione di vareniclina protratta oltre il regime standard di 12 settimane è ben tollerata e quando iniziata durante l'ospedalizzazione nei pazienti con SCA si è dimostrata sicura ed efficace[500].

L'effetto collaterale più comune della vareniclina è rappresentato dalla nausea, che generalmente decresce col passare del tempo, mentre è improbabile che si verifichi una correlazione causale tra la sua somministrazione e lo sviluppo di eventi neuropsichiatrici avversi[501]. La vareniclina, il bupropione e la NRT non comportano un aumento di eventi CV avversi gravi durante o dopo il trattamento[502].

La citisina è efficace per la cessazione del fumo, ma al momento esistono solo poche evidenze[491].

Tabella 9. Interventi molto brevi per fornire consigli sulla cessazione del fumo.

Gli interventi clinici molto brevi della durata di 30 s, sviluppati nel Regno Unito, sono mirati ad identificare la condizione di fumatore, a fornire consigli sulle strategie migliori per smettere di fumare e ad aiutare coloro che tentano di smettere. Gli interventi molto brevi sono costituiti dai seguenti tre elementi:

- ASK – chiedere al soggetto se sia fumatore e registrare la condizione di fumatore
- ADVISE – fornire consigli sulle strategie migliori per smettere di fumare
- ACT – offrire aiuto

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

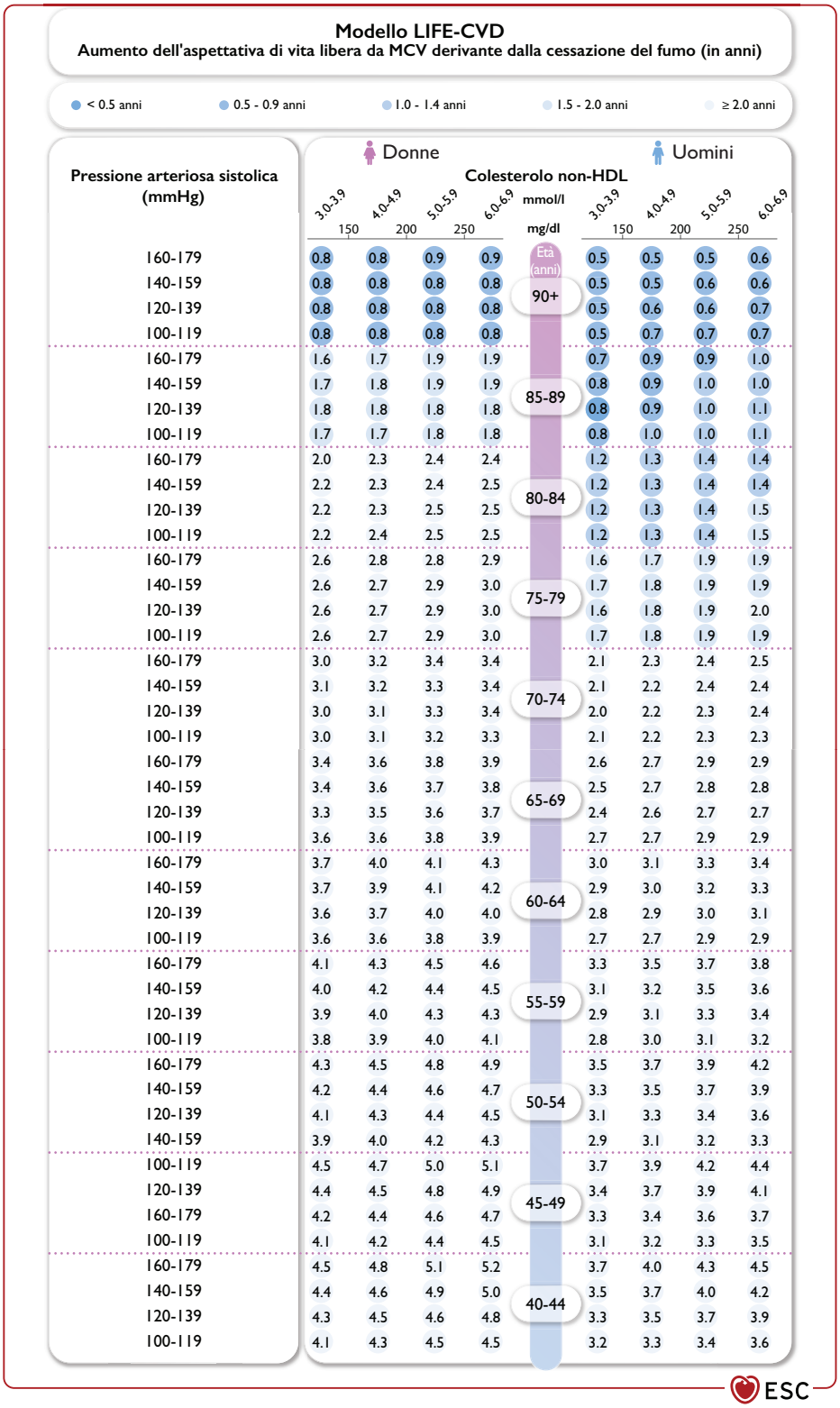

Figura 11. Beneficio lifetime in termini di aumento dell'aspettativa di vita libera da malattia cardiovascolare aterosclerotica derivante dalla cessazione del fumo nei soggetti apparentemente sani, basato sui seguenti fattori di rischio: età, sesso, pressione arteriosa sistolica e colesterolo non legato alle lipoproteine ad alta densità. Questo modello è stato attualmente validato per i paesi a rischio moderato-basso.
LIFE-CVD, LIFEtime-perspective CardioVascular Disease; HDL, lipoproteine ad alta densità; HR, hazard ratio; MCV, malattia cardiovascolare.
Il beneficio lifetime è dato dall'"aumento, espresso in anni, dell'aspettativa di vita media libera da infarto miocardico o ictus" derivante dalla cessazione del fumo e si calcola stimando il rischio lifetime di MCV con il modello LIFE-CVD moltiplicato per l'HR nei fumatori (0.60) desunto da una metanalisi di studi sulla valutazione del rischio di MCV associato al fumo[496] e moltiplicato per l'HR (0.73) di mortalità per patologie non cardiovascolari coesistenti[497]. Per la stima individualizzata del beneficio lifetime può essere utilizzata questa tabella oppure la versione elettronica del modello LIFE-CVD disponibile sull'app ESC CVD Risk Calculator o sul sito web www.u-prevent.com.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

4.5.2.1 Sigarette elettroniche

Le sigarette elettroniche imitano le sigarette convenzionali riscaldando una soluzione liquida a base di nicotina o di altre sostanze chimiche e trasformandola in vapore da inalare. Le sigarette elettroniche rilasciano nicotina ma sono prive della maggior parte delle componenti chimiche del tabacco e, quindi, sono probabilmente meno dannose.

Sulla base di recenti evidenze, le sigarette elettroniche è probabile che siano più efficaci della NRT in termini di cessazione del fumo[503-506], ma sono necessari ulteriori studi per valutarne gli effetti sulla salute CV e polmonare[506]. Deve esserne evitato l'utilizzo combinato con le sigarette convenzionali. Inoltre, poiché le sigarette elettroniche creano dipendenza, il loro uso deve essere soggetto a controlli di marketing analoghi a quelli previsti per le sigarette convenzionali, specialmente le varietà aromatizzate che attraggono i bambini[507]. Nonostante producano meno sostanze tossiche rispetto alle sigarette tradizionali, le sigarette a tabacco riscaldato contengono comunque tabacco e ne deve essere scoraggiato l'utilizzo.

4.6 Profilo lipidico

Questa sezione è dedicata alle raccomandazioni per la diagnosi e il trattamento delle dislipidemie. Per maggiori dettagli e per le indicazioni sui casi complessi, incluse le dislipidemie genetiche, e sull'assistenza terziaria si rimanda alle relative linee guida ESC/European Atherosclerosis Society (EAS) del 2019[3].

Recenti evidenze hanno confermato che l'evento chiave alla base dell'aterogenesi è costituito dalla ritenzione di LDL e di altre lipoproteine ricche di colesterolo all'interno della parete arteriosa. Studi genetici, osservazionali e di intervento hanno ormai dimostrato oltre ogni ragionevole dubbio il ruolo causale del C-LDL e di altre lipoproteine contenenti apo-B nello sviluppo dell'ASCVD[20]. Diverse metanalisi di studi clinici hanno indicato che la riduzione relativa del rischio di MCV è proporzionale alla riduzione assoluta del C-LDL, indipendentemente dal farmaco o dai farmaci utilizzati per conseguirla e in assenza di limiti inferiori specifici per i valori di C-LDL o di un effetto della "curva a J"[21]. Il beneficio assoluto derivante da una riduzione del C-LDL dipende dal rischio assoluto di ASCVD e dalla riduzione assoluta di C-LDL, quindi in un paziente ad alto o altissimo rischio anche una minima riduzione assoluta di C-LDL può tradursi in una significativa riduzione del rischio assoluto[22]. In un recente RCT nel quale erano stati definiti specifici target di C-LDL per pazienti con recente ictus ischemico o attacco ischemico transitorio (TIA), livelli target di C-LDL <1.8 mmol/l (70 mg/dl) con l'uso di una statina in combinazione, se necessario, con ezetimibe, sono risultati associati ad un minor rischio di MCV rispetto a livelli target di 2.3-2.8 mmol/l (90-110 mg/dl)[508]. Studi volti a valutare la sicurezza clinica nel conseguire valori (molto) bassi di C-LDL non hanno riportato particolari criticità, pur riconoscendo la necessità di un monitoraggio per periodi prolungati.

4.6.1 Misurazione dei livelli lipidici e di lipoproteine

4.6.1.1 Misurazione a digiuno vs non a digiuno

Per lo screening del rischio generale si raccomanda di misurare i parametri lipidici su campioni di sangue ottenuti non a digiuno in quanto hanno lo stesso valore prognostico di quelli prelevati a digiuno[509,510]. Nei pazienti con sindrome metabolica, DM o ipertrigliceridemia, i livelli di C-LDL misurati su campioni di sangue ottenuti non a digiuno devono essere interpretati con molta attenzione.

Tabella 10. Livelli corrispondenti di colesterolo non legato alle lipoproteine ad alta densità (C-non-HDL) e di apolipoproteina B generalmente utilizzati per gli obiettivi di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL).

C-LDL	C-non-HDL	Apolipoproteina B
2.6 mmol/l (100 mg/dl)	3.4 mmol/l (131 mg/dl)	100 mg/dl
1.8 mmol/l (70 mg/dl)	2.6 mmol/l (100 mg/dl)	80 mg/dl
1.4 mmol/l (55 mg/dl)	2.2 mmol/l (85 mg/dl)	65 mg/dl

4.6.1.2 Misurazione del 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:

- 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 (≈400 mg/dl)] o di ipocolesterolemia [<1.3 mmol/l (50 mg/dl)]. Per i pazienti con ridotti livelli di C-LDL e/o ipertrigliceridemia (≤800 mg/dl) sono disponibili altre formule o, in alternativa, il C-LDL può essere misurato con metodo diretto.

4.6.1.3 Colesterolo non legato alle lipoproteine ad alta densità

A differenza del C-LDL, il calcolo del C-non-HDL, ricavabile 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 più accurato nei pazienti con DM, oltre a presentare il vantaggio di non richiedere il digiuno per eseguire il prelievo di sangue. Alcune evidenze indicano un possibile ruolo del C-non-HDL come obiettivo terapeutico in considerazione del fatto che fornisce informazioni sulle concentrazioni di lipoproteine che contengono apo-B[513]. Si ritiene che i livelli di C-non-HDL possano costituire ragionevolmente un obiettivo terapeutico alternativo in tutti i pazienti e in particolar modo in quelli con ipertrigliceridemia e DM. I livelli di C-non-HDL corrispondenti a quelli comunemente utilizzati di C-LDL sono riportati nella Tabella 10.

4.6.1.4 Apolipoproteina B

L'apo-B fornisce una stima diretta delle concentrazioni di particelle lipidiche aterogene nei pazienti con ipertrigliceridemia. Tuttavia, le informazioni che possono essere derivate dalla misurazione dei livelli di apo-B sono grosso modo analoghe a quelle fornite dalla determinazione del C-LDL[514]. I livelli di apo-B corrispondenti a quelli comunemente utilizzati di C-LDL sono riportati nella Tabella 10.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

4.6.2 Definizione degli obiettivi lipidici

4.6.2.1 Obiettivi di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità

Raccomandazione per gli obiettivi di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità[a]

Raccomandazione	Classe[b]	Livello[c]
Nei soggetti apparentemente sani a rischio di MCV alto o molto alto, così come nei pazienti con ASCVD accertata e/o DM, è raccomandato un approccio graduale di intensificazione del trattamento, tenendo in considerazione il rischio di MCV, i benefici derivanti dal trattamento, i modificatori del rischio, le comorbilità e le preferenze del paziente.	I	C

ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; DM, diabete mellito; MCV, malattia cardiovascolare.
[a]Stessa raccomandazione della sezione 3.2.
[b]Classe della raccomandazione.
[c]Livello di evidenza.

I valori target di C-LDL sono riassunti nelle raccomandazioni che seguono. Non tutti i farmaci sono tollerati o disponibili/accessibili, per cui il trattamento deve mirare a conseguire livelli di C-LDL il più possibile vicini agli obiettivi prefissati, nel contesto di un processo decisionale condiviso tra medico e paziente.

Come anticipato (sezione 3.2.3.1), viene proposto un approccio graduale al raggiungimento degli obiettivi del trattamento, anche nel caso del C-LDL (Figure 6-8), che, per quanto possa sembrare innovativo, in realtà è in linea con la pratica clinica dove l'intensificazione del trattamento viene pianificata sulla base del beneficio atteso, degli effetti collaterali e – cosa importante – delle preferenze del paziente. Gli obiettivi lipidici finali sono gli stessi riportati nelle linee guida ESC/EAS del 2019[3]. Le evidenze derivate dagli studi sul trattamento ipoglicemizzante indicano che un approccio graduale non compromette il conseguimento degli obiettivi e si associa a minori effetti collaterali e ad una maggiore soddisfazione del paziente[66,67]. In casi particolari (a rischio molto elevato), il medico può decidere di unificare i due step procedendo direttamente verso una riduzione del C-LDL per conseguire i livelli target dello STEP 2. In soggetti apparentemente sani, il beneficio lifetime del trattamento derivante da una riduzione del C-LDL può avere un ruolo nell'ambito del processo decisionale condiviso, unitamente ai modificatori di rischio, alle comorbilità, alle preferenze del paziente e allo stato di fragilità. La Figura 12 può essere d'aiuto nel processo decisionale, in quanto mostra il beneficio lifetime stimato in termini di aumento dell'aspettativa di vita libera da MCV in rapporto al profilo di rischio di MCV totale, calibrato su paesi a rischio moderato-basso di MCV.

Dopo la FASE 1, in tutti i pazienti deve essere presa in considerazione l'intensificazione del trattamento prevista nella FASE 2. Tenuto conto che "lower is better", si incoraggia una intensificazione liberale del trattamento, specie quando vengono utilizzate dosi sottomassimali di statine generiche (a basso costo) e gli effetti collaterali sono minimi.

L'obiettivo terapeutico di C-LDL <1.4 mmol/l (55 mg/dl), indicato nello STEP 2 per i pazienti con ASCVD accertata o senza ASCVD ma a rischio molto alto, è inferiore a quanto era stato definito nelle precedenti linee guida ESC sulla prevenzione [1.8 mmol/l [70 mg/d)][2], in quanto è stato aggiornato sulla base di nuovi dati derivati da recenti studi di randomizzazione mendeliana[80], da metanalisi realizzate dalla Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration[21], da RCT come l'IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial)[515] e – più recentemente – da studi clinici di outcome condotti con l'impiego di inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9)[516-518]. La classe della raccomandazione e il livello di evidenza a supporto del valore target di C-LDL <1.4 mmol/l (55 mg/dl) nei pazienti con ASCVD è invariato rispetto a quanto indicato nelle ultime linee guida ESC/EAS sulle dislipidemie[3], ma per la prevenzione primaria nei pazienti a rischio molto alto, la classe della raccomandazione è inferiore (Classe I nelle linee guida sulle dislipidemie, Classe IIa nelle attuali linee guida), in quanto il consenso della Task Force è stato meno unanime relativamente a questo target di C-LDL nel contesto della prevenzione primaria.

Per i pazienti con ASCVD che vanno incontro ad un secondo evento vascolare entro 2 anni (non necessariamente dello stesso tipo del primo) nonostante terapia con statine alle dosi massime tollerate, può essere preso in considerazione un obiettivo di C-LDL ancora più basso di <1.0 mmol/l (40 mg/dl). È importante sottolineare che non vi sono differenze nella riduzione del RR tra uomini e donne e tra pazienti più giovani e più anziani (almeno fino all'età di 75 anni), o tra soggetti con o senza DM[3].

4.6.2.2 Lipoproteine ricche in trigliceridi e relativi remnant

Non esistono specifici obiettivi terapeutici per i trigliceridi 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.

4.6.2.3 Colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità

Ad oggi, dai risultati dei trial clinici non sono emersi specifici obiettivi di C-HDL, anche se basse concentrazioni di C-HDL sono associate ad un maggior rischio (residuo) nei pazienti con ASCVD. 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.

4.6.3 Strategie per il controllo delle dislipidemie

Prima di iniziare qualsiasi trattamento, devono essere escluse potenziali cause secondarie di dislipidemia, in quanto il trattamento delle condizioni sottostanti può indurre una riduzione della colesterolemia senza dover ricorrere alla terapia ipolipemizzante. Ciò si verifica in particolar modo in presenza di ipotiroidismo, ma anche secondariamente ad abuso di alcool, DM, sindrome di Cushing, malattie epatiche o renali o impiego di alcuni farmaci (es. corticosteroidi). Inoltre è fondamentale correggere quanto più possibile lo stile di vita in tutti i pazienti che presentano livelli lipidici superiori ai valori ottimali.

4.6.3.1 Strategie per il controllo del colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità

4.6.3.1.1 Alimentazione e modifiche dello stile di vita. I fattori dietetici influenzano lo sviluppo di ASCVD sia direttamente sia tramite la loro azione sui fattori di rischio tradizionali,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

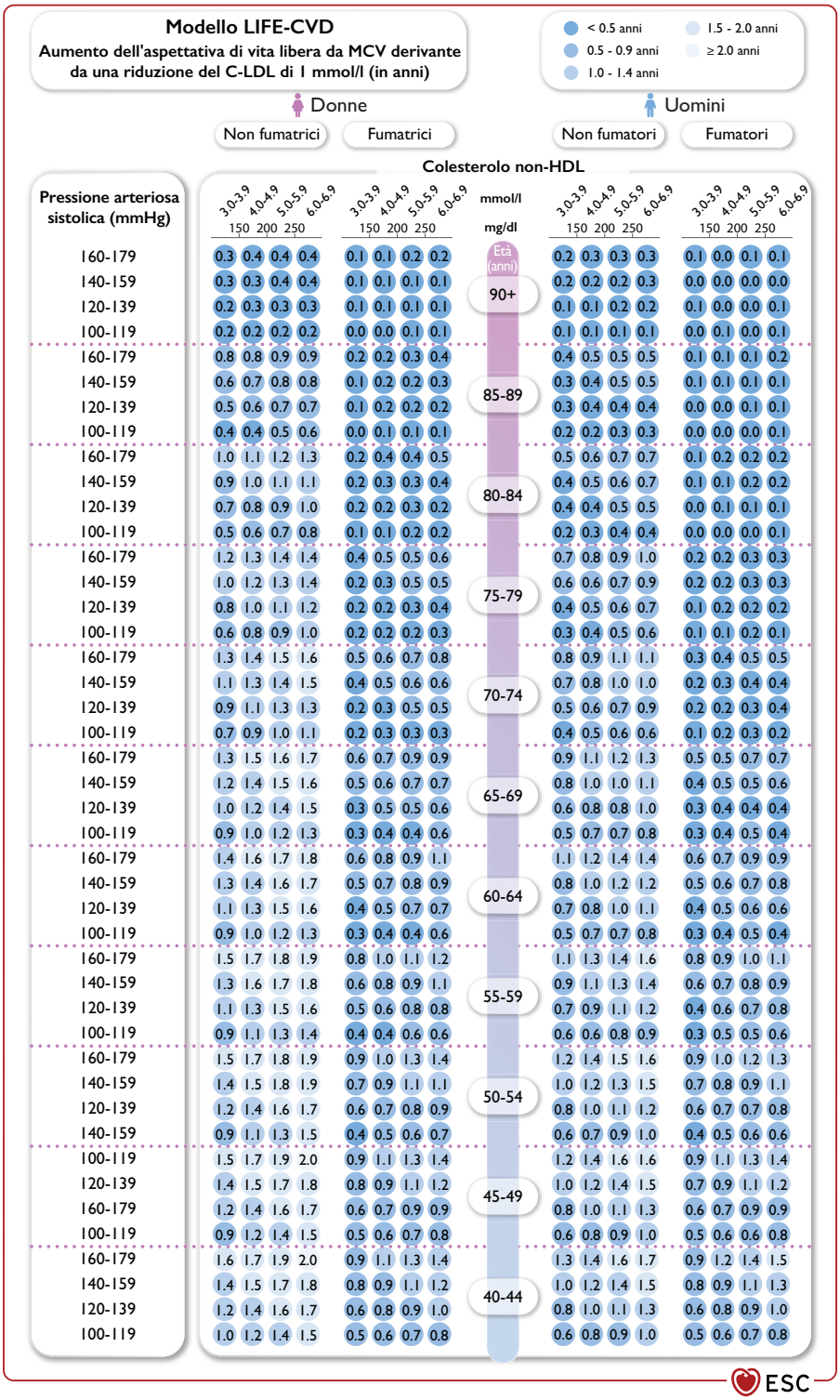

Figura 12. Aumento dell'aspettativa di vita media libera da malattia cardiovascolare derivante da una riduzione del colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL) di 1 mmol/l (40 mg/dl) nei soggetti apparentemente sani. Questo modello è stato attualmente validato per i paesi a rischio moderato-basso.
LIFE-CVD, LIFEtime-perspective CardioVascular Disease; HDL, lipoproteine ad alta densità; HR, hazard ratio; MCV, malattia cardiovascolare.
Il beneficio lifetime derivante da una riduzione del C-LDL di 1 mmol/l nei soggetti apparentemente sani è basato sui seguenti fattori di rischio: età, sesso, fumo, pressione arteriosa sistolica e colesterolo non HDL. Il beneficio lifetime è dato dall'"aumento, espresso in anni, dell'aspettativa di vita media libera da infarto miocardico o ictus" derivante da una riduzione del C-LDL di 1 mmol/l. A fronte di una riduzione del C-LDL di 2 mmol/l, l'effetto medio è praticamente il doppio e così a seguire. Il beneficio lifetime si calcola stimando il rischio lifetime di MCV con il modello LIFE-CVD[76] moltiplicato per l'HR (0.78) desunto da una metanalisi di studi sugli effetti della terapia ipolipemizzante[22]. Per la stima individualizzata del beneficio lifetime può essere utilizzata questa tabella oppure la versione elettronica del modello LIFE-CVD disponibile sull'app ESC CVD Risk Calculator o sul sito web www.u-prevent.com.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

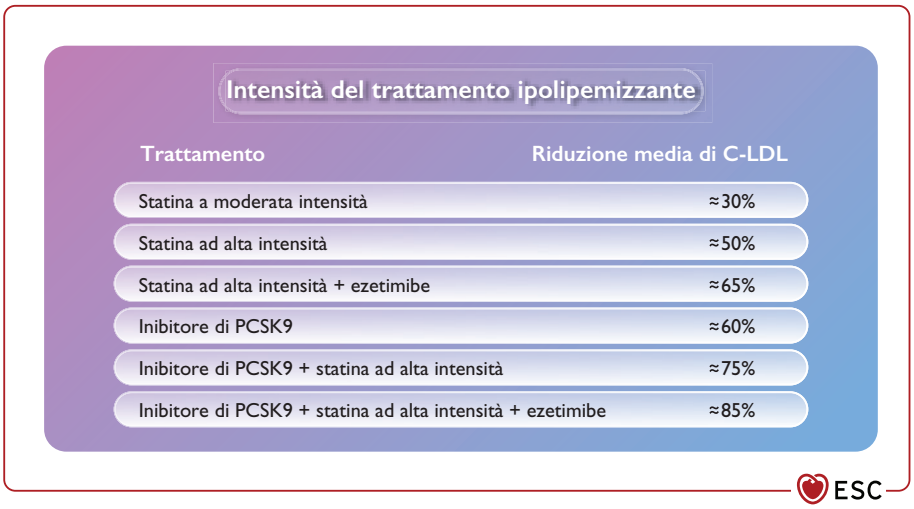

Figura 13. Riduzione attesa di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL) per effetto della terapia di combinazione. PCSK9, proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9.
Adattata da Mach et al.[3].

come i lipidi plasmatici, la PA o i livelli di glucosio. Numerose evidenze derivate da studi epidemiologici indicano in maniera univoca che un maggiore consumo di frutta, verdure non amidacee, noci, legumi, pesce, oli vegetali, yogurt e cereali integrali, unitamente ad una limitata assunzione di carni rosse e lavorate, di alimenti ad elevato contenuto di carboidrati raffinati e di sale, si associa a una minore incidenza di eventi CV[519]. Inoltre, la sostituzione dei grassi animali, compresi i grassi dei latticini, con grassi vegetali e PUFA può contribuire a ridurre il rischio di ASCVD[407]. Maggiori dettagli sulle raccomandazioni sullo stile di vita sono riportate nei paragrafi precedenti di questa sezione.

4.6.3.1.2 Farmaci per il trattamento delle dislipidemie. 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, gli inibitori selettivi dell'assorbimento intestinale del colesterolo (es. ezetimibe) e, più recentemente, gli inibitori di PCSK9. Di recente, in diversi paesi è stato approvato l'acido bempedoico, un inibitore orale della sintesi del colesterolo da utilizzare in combinazione con ezetimibe nei pazienti intolleranti alle statine. I risultati di trial di outcome nell'ASCVD non saranno disponibili prima della fine del 2022. Anche inclisiran, una piccola molecola di acido ribonucleico, si è dimostrato efficace nel ridurre i livelli di C-LDL del 50-55% in somministrazione sottocutanea due volte l'anno e in associazione o meno con altri agenti ipolipemizzanti, senza comportare effetti collaterali. Inclisiran è stato approvato in alcuni paesi europei ed i risultati dei trial di outcome nell'ASCVD sono attesi per il 2023.

La riduzione attesa di C-LDL in risposta alla terapia, illustrata nella Figura 13, è estremamente variabile da un individuo all'altro, pertanto si raccomanda di monitorare gli effetti sui livelli di C-LDL dopo 4-6 settimane dall'inizio o dalla modifica di qualsiasi strategia terapeutica.

Raccomandazioni per il trattamento farmacologico ipolipemizzante nei soggetti di età <70 anni (per le raccomandazioni nei soggetti di età ≥70 anni si rimanda alle relative tabelle)

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Si raccomanda di prescrivere una terapia con statine ad alta intensità alle dosi massime tollerate per conseguire il target di C-LDL definito in base alla specifica categoria di rischio[21,520,521].	I	A
Nei soggetti apparentemente sani di età <70 anni a rischio molto alto deve essere preso in considerazione un target finale[c] di C-LDL <1.4 mmol/l (55 mg/dl) con una riduzione del C-LDL di almeno il 50% rispetto ai valori basali[21,22,522].	IIa	C
Nei soggetti apparentemente sani di età <70 anni ad alto rischio deve essere preso in considerazione un target finale[c] di C-LDL <1.8 mmol/l (70 mg/dl) con una riduzione del C-LDL di almeno il 50% rispetto ai valori basali[21,22,522].	IIa	C
Nei pazienti con ASCVD accertata è raccomandata la terapia ipolipemizzante mirata al raggiungimento di un target finale[c] di C-LDL <1.4 mmol/l (55 mg/dl) con una riduzione del C-LDL di almeno il 50% rispetto ai valori basali[21,508,515-517,522].	I	A
In caso di mancato raggiungimento dei valori target con le statine alla dosi massime tollerate, è raccomandata la terapia combinata con ezetimibe[515].	I	B
In prevenzione primaria, nei pazienti a rischio molto alto non affetti da FH, in caso di mancato raggiungimento dei valori target di C-LDL con le statine alle dosi massime tollerate in associazione a ezetimibe, può essere presa in considerazione la combinazione con un inibitore di PCSK9.	IIb	C

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
In prevenzione secondaria, in caso di mancato raggiungimento dei valori target di C-LDL con le statine alle dosi massime tollerate in associazione a ezetimibe, è raccomandata la combinazione con un inibitore di PCSK9[516,517].	I	A
Nei pazienti con FH a rischio molto alto (cioè con ASCVD o un altro fattore di rischio maggiore), in caso di mancato raggiungimento dei valori target di C-LDL con le statine alle massime dosi tollerate in associazione a ezetimibe, è raccomandata la combinazione con un inibitore di PCSK9.	I	C
In caso di intolleranza alle statine a qualsiasi dosaggio (anche dopo "rechallenge"), deve essere presa in considerazione la somministrazione di ezetimibe[515,523-525].	IIa	B
In caso di intolleranza alle statine a qualsiasi dosaggio (anche dopo "rechallenge"), può essere presa in considerazione l'aggiunta di un inibitore di PCSK9 in associazione ad ezetimibe[523,524,526].	IIb	C
In caso di mancato raggiungimento dei valori target, può essere presa in considerazione la terapia combinata con statine e un sequestrante degli acidi biliari.	IIb	C
La terapia con statine non è raccomandata nelle donne in premenopausa che stanno pianificando una gravidanza o che non stiano utilizzando adeguate misure contraccettive.	III	C

ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; FH, ipercolesterolemia familiare; PCSK9, proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.
[c]È raccomandato un approccio graduale al raggiungimento dei valori target di C-LDL (vedi sezione 3.2.3.1 e Figure 6 e 7).
Adattata da[3].

4.6.3.1.3 Statine. Le statine sono efficaci nel ridurre non solo i livelli di C-LDL ma anche la morbilità e la mortalità da ASCVD nonché la necessità di rivascolarizzazione coronarica. Sono altrettanto efficaci nel ridurre i livelli di trigliceridi e, pertanto, rappresentano i farmaci di prima scelta nei pazienti ad aumentato rischio di ASCVD[3].

4.6.3.1.3.1 Effetti avversi, interazioni e aderenza alla terapia con statine

La miopatia costituisce l'effetto avverso più frequente, seppur raro, della terapia con statine. I risultati di una metanalisi hanno indicato che la terapia statinica non è correlata con un aumento della mortalità da cause non CV[522]. Dopo l'inizio del trattamento, in alcuni casi sono stati riscontrati elevati livelli di glicemia e di HbA1c (con un aumento del rischio di DM di tipo 2) dose-dipendenti e parzialmente ascrivibili al lieve incremento ponderale, ma nella stragrande maggioranza dei pazienti i benefici derivanti da tale terapia sono di gran lunga superiori ai potenziali rischi[527]. 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 rischio di DM. 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, ma nella maggior parte dei casi è imputabile ad altre cause[3]. 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. In rari casi i pazienti manifestano rabdomiolisi. 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. 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 incremento. Un algoritmo terapeutico può essere d'aiuto nella gestione di questi pazienti[3].

4.6.3.1.4 Inibitori dell'assorbimento del colesterolo (ezetimibe). La combinazione di una statina con ezetimibe ha effetti favorevoli secondo quanto dimostrato anche da alcune metanalisi dove i benefici derivanti da una riduzione del C-LDL erano indipendenti dall'approccio utilizzato[3,21]. L'effetto benefico di ezetimibe è stato anche confermato da studi genetici[528]. L'insieme di questi dati depongono a favore dell'impiego di ezetimibe quale terapia di seconda scelta sia in aggiunta alle statine nei casi di mancato raggiungimento dei valori target sia quando le statine non possono essere prescritte.

4.6.3.1.5 Inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9. Gli inibitori di PCSK9 (anticorpi monoclonali anti-PCSK9) abbassano i livelli di C-LDL fino al 60% sia in monoterapia che in aggiunta alla dose massima tollerata di statine e/o di altre terapie ipolipemizzanti come l'ezetimibe. La loro efficacia sembra essere ampiamente indipendente dalla terapia di background. In combinazione con statine ad alta intensità o alle dosi massime tollerate, alirocumab ed evolocumab hanno determinato una riduzione del C-LDL del 46-73% in più rispetto al placebo e del 30% in più rispetto ad ezetimibe[516,517]. Nei pazienti con controindicazioni all'uso delle statine, l'inibizione di PCSK9 in combinazione con ezetimibe ha portato ad una riduzione dei livelli di C-LDL[529]. Sia alirocumab che evolocumab sono efficaci nel ridurre la colesterolemia LDL nei pazienti a rischio di MCV alto o molto alto con o senza DM, determinando una sostanziale riduzione degli eventi di ASCVD[516,517]. Gli inibitori di PCSK9 riducono anche i trigliceridi, aumentano il C-HDL e l'apolipoproteina A-I e abbassano le concentrazioni di lipoproteina(a), anche se non è chiaro quale sia il contributo relativo di queste modifiche del profilo lipidico. Gli inibitori di PCSK9 hanno un costo elevato e ne restano da definire gli aspetti di costo-efficacia e sicurezza a lungo termine, nonché gli effetti in prevenzione primaria. Prima di implementare le raccomandazioni che riguardano il loro utilizzo, si raccomanda quindi di valutarne la costo-efficacia nel contesto loco-regionale. Le raccomandazioni per l'uso degli inibitori di PCSK9 sono riportate nella tabella delle raccomandazioni per il trattamento farmacologico ipolipemizzante. Inclisiran è un ini-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

bitore della sintesi epatica di PCSK9 a lunga durata d'azione che riduce notevolmente i livelli di C-LDL[530], ma non sono ancora noti i suoi effetti sull'outcome clinico.

4.6.3.2 Strategie per il controllo dei livelli plasmatici di trigliceridi

Livelli di trigliceridi a digiuno >1.7 mmol/l (150 mg/dl) sono associati ad un aumentato rischio di MCV[531]; tuttavia, l'impiego della terapia farmacologica per il controllo della trigliceridemia può essere preso in considerazione unicamente nei pazienti ad alto rischio che presentano valori >2.3 mmol/l (200 mg/dl) o quando i livelli di trigliceridi non possono essere abbassati adottando le modifiche dello stile di vita. Gli interventi farmacologici includono l'uso di statine, fibrati, inibitori di PCSK9 e PUFA n-3 (in particolare icosapent etile alla dose di 2-4 g/die; vedi sezione 4.3.2.4.4).

Le raccomandazioni per il trattamento dell'ipertrigliceridemia sono riportate nella relativa tabella.

Raccomandazioni per il trattamento farmacologico dei pazienti con ipertrigliceridemia

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Nei soggetti ad alto rischio con ipertrigliceridemia [trigliceridi >2.3 mmol/l (200 mg/dl)] è raccomandato il trattamento con statine quale terapia di prima scelta per ridurre il rischio di MCV[523].	I	A
Nei pazienti in trattamento con statine che hanno conseguito i valori target di C-LDL ma presentano livelli di trigliceridi >2.3 mmol/l (200 mg/dl) può essere preso in considerazione il fenofibrato o il bezafibrato[534-536].	IIb	B
Nei pazienti ad alto (o altissimo) rischio con livelli di trigliceridi >1.5 mmol/l (135 mg/dl) nonostante il trattamento con statine e l'attuazione di modifiche dello stile di vita, può essere presa in considerazione la terapia combinata con PUFA n-3 (icosapent etile 2x2 g/die)[84].	IIb	B

C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; MCV, malattia cardiovascolare; PUFA, acidi grassi polinsaturi.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.
Adattata da[3].

4.6.3.2.1 Fibrati. I fibrati sono prevalentemente utilizzati per diminuire i trigliceridi e, occasionalmente, aumentare il C-HDL. Esistono solamente pochi dati a supporto dell'uso 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[3]. 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.

L'impiego basato sull'evidenza dei nutraceutici contribuisce nella pratica clinica non solo a migliorare la qualità del trattamento e l'aderenza alla terapia ma anche a conseguire i valori target di C-LDL, ma occorre sottolineare che non esistono allo stato attuale studi di outcome che ne documentino l'efficacia nel ridurre la morbilità e mortalità CV[532].

4.6.4 Particolari categorie di soggetti

4.6.4.1 Donne

Non esistono differenze tra uomini e donne in termini di riduzione proporzionale per mmol/l di C-LDL nell'incidenza di eventi vascolari o coronarici maggiori, ictus e necessità di rivascolarizzazione coronarica. Anche l'effetto relativo di farmaci ipolipemizzanti diversi dalle statine (ezetimibe e inibitori di PCSK9 in aggiunta alla terapia con statine ad alta intensità) è analogo nei due sessi[3].

4.6.4.2 Pazienti anziani (età ≥70 anni)

Rispetto alle ultime linee guida ESC/EAS sulle dislipidemie[3], per una questione di coerenza con quanto riportato in altre parti di queste linee guida viene definito un unico cut-off che identifica come "soggetti anziani" coloro che hanno un'età ≥70 anni anziché 75 anni. Di conseguenza, per alcune fasce di età, in particolar modo per i pazienti di età compresa tra 70 e 75 anni, sono stati modificati la classe e il livello di evidenza. Anche se viene utilizzato un unico cut-off per l'età, è importante tenere presente che tutti i cut-off sono relativamente arbitrari e che di fatto è l'età biologica ad influenzare tali valori soglia nella pratica clinica. A titolo esemplificativo, un soggetto di 75 anni in buona salute può qualificarsi per un trattamento normalmente riservato a quelli di età <70 anni così come, al contrario, un soggetto molto fragile di 65 anni deve essere considerato in alcuni casi "anziano". Le raccomandazioni generali per il trattamento ipolipemizzante nei pazienti anziani sono riassunte nella relativa tabella.

Recenti evidenze hanno ulteriormente confermato il ruolo del C-LDL quale fattore di rischio per ASCVD nei pazienti anziani[537]. Le evidenze derivate dai trial indicano che le statine e altri farmaci ipolipemizzanti determinano una significativa riduzione degli eventi vascolari maggiori indipendentemente dall'età[538,539], anche se i dati relativi ai benefici conferiti dalle statine nei soggetti senza ASCVD sono più limitati. Al di sotto dei 70 anni di età, le statine sono raccomandate per la prevenzione primaria a seconda del livello di rischio, mentre al di sopra di tale soglia di età, l'inizio del trattamento in prevenzione primaria può essere preso in considerazione quando il paziente sia a rischio (molto) elevato, tenendo tuttavia conto anche di altri aspetti, tra cui i modificatori di rischio, la fragilità, il beneficio lifetime stimato, le comorbilità e le preferenze del paziente (vedi sezione 3.2.3.3 e Figura 12). In caso di compromissione della funzione renale o del rischio di interazioni farmacologiche, la dose di statina deve essere titolata con estrema cautela. In termini di valori target di C-LDL, non sono disponibili evidenze sufficienti per poter identificare degli obiettivi precisi in prevenzione primaria per i pazienti anziani. Anche se il target convenzionale di C-LDL <26 mmol/l (100 mg/dl) possa sembrare ragionevole, bisognerà comunque attendere i risultati degli studi di prevenzione primaria attualmente in corso [STAREE (STAtin Therapy for Reducing Events in the Elderly); ClinicalTrials.gov: NCT02099123]. La fragilità, la politerapia e i sintomi muscolari rimangono fattori rilevanti da tenere in considerazione nei pazienti anziani.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

Raccomandazioni per il trattamento delle dislipidemie nei soggetti anziani (≥70 anni)

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Nei soggetti anziani con ASCVD, analogamente ai pazienti più giovani, è raccomandato il trattamento con statine[538,539].	I	A
Nei soggetti anziani di età ≥70 anni ad alto o altissimo rischio può essere preso in considerazione di iniziare il trattamento con statine per la prevenzione primaria[538,539].	IIb	B
In presenza di danno renale significativo e/o di possibili interazioni farmacologiche, si raccomanda di iniziare il trattamento con statine a basse dosi.	I	C

ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.
Adattata da[3].

4.6.4.3 Diabete mellito

Nei pazienti diabetici, una riduzione del C-LDL si associa sistematicamente ad un minor rischio di MCV. Analogamente a quanto proposto per la prevenzione nei soggetti apparentemente sani, si suggerisce un approccio graduale al controllo del profilo lipidico che tenga conto del livello di rischio, del beneficio lifetime stimato, delle comorbilità e delle preferenze del paziente (Figura 8). Nei pazienti diabetici che non raggiungono i loro obiettivi di C-LDL con le statine in combinazione o meno con ezetimibe possono essere utilizzati anche gli inibitori di PCSK9.

4.6.4.4 Insufficienza renale cronica

I pazienti con IRC sono ad alto o altissimo rischio di ASCVD e presentano una particolare dislipidemia caratterizzata da elevati trigliceridi, livelli di C-LDL nella norma e ridotti livelli di C-HDL. La terapia con statine da sola o combinata con ezetimibe (che è più efficace nel ridurre il C-LDL senza dover aumentare il dosaggio della statina) ha effetti benefici sull'outcome CV nel contesto dell'IRC[543]. Nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale, tuttavia, si raccomanda di non iniziare la terapia ipolipemizzante (vedi le relative raccomandazioni), che può invece essere mantenuta nei pazienti con IRC già in trattamento che entrano nello stadio terminale.

4.6.4.5 Ipercolesterolemia familiare

I pazienti potenzialmente affetti da dislipidemie genetiche, come la FH eterozigote, possono essere identificati sulla base della presenza di marcate anomalie del profilo lipidico e/o della storia familiare (Tabella 11). Il riscontro di livelli di C-LDL >4.9 mmol/l (190 mg/dl) in pazienti naive alla terapia deve indurre ad un'accurata valutazione per la ricerca di FH. Tuttavia, nei soggetti con anamnesi personale o familiare positiva per ASCVD precoce, in caso di sospetta FH devono essere presi in considerazione livelli più bassi di C-LDL. Oltre al test genetico (non sempre accessibile), si raccomanda di utilizzare i criteri definiti dal Dutch Clinical Lipid Network (Tabella 11) per identificare i soggetti con FH. La forma omozigote di FH è una condizione rara che necessita delle cure e dell'assistenza da parte di specialisti.

Per il trattamento dei pazienti con FH si rimanda alle linee guida ESC/EAS sulle dislipidemie del 2019[3].

Raccomandazioni per il trattamento delle dislipidemie nei pazienti diabetici

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Nei pazienti con DM di tipo 2 a rischio molto alto (cioè con ASCVD accertata e/o TOD severo[c]) è raccomandata una terapia ipolipemizzante intensiva mirata a conseguire un target finale[d] di C-LDL <1.4 mmol/l (55 mg/dl) con una riduzione del C-LDL di almeno il 50% rispetto ai valori basali[21,22,522,540,541].	I	A
Nei pazienti ad alto rischio con DM di tipo 2 di età >40 anni è raccomandata una terapia ipolipemizzante volta a conseguire un target finale[d] di C-LDL <1.8 mmol/l (70 mg/dl) con una riduzione del C-LDL di almeno il 50% rispetto ai valori basali[540,541].	I	A
Il trattamento con statine può essere preso in considerazione nei soggetti di età ≤40 anni con DM di tipo 1 o 2 che presentano TOD e/o livelli di C-LDL >2.6 mmol/l (100 mg/dl), ad eccezione delle donne che hanno pianificato una gravidanza.	IIb	C
In caso di mancato raggiungimento dei livelli target di C-LDL, deve essere presa in considerazione la terapia combinata con statine ed ezetimibe[515,542].	IIa	B

ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; DM, diabete mellito; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; TOD, danno d'organo.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.
[c]Per TOD severo in questo specifico contesto si intende eGFR <45 ml/min/1.73 m^2; eGFR 46-79 ml/min/1.73 m^2 e microalbuminuria; proteinuria; presenza di malattia microvascolare in almeno tre differenti territori (es. albuminuria associata a retinopatia e neuropatia). Per i dettagli si rimanda alla Tabella 4.
[d]È raccomandato un approccio graduale al raggiungimento dei valori target di C-LDL (vedi sezione 3.2.3.1 e Figura 8).

Raccomandazioni per il trattamento delle dislipidemie nei pazienti con insufficienza renale cronica moderato-severa (stadi 3-5 della Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Nei pazienti con IRC in stadio 3-5 non dializzati è raccomandata la terapia con statine da sole o in associazione ad ezetimibe[525,544,545].	I	A
Nei pazienti che al momento di iniziare la dialisi sono già in trattamento con statine, ezetimibe o una loro associazione, deve essere preso in considerazione di non sospenderne la somministrazione, in particolare se affetti da ASCVD.	IIa	C
Nei pazienti con IRC dializzati che non presentano ASCVD non è raccomandato il trattamento con statine[546,547].	III	A

ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; IRC, insufficienza renale cronica.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.
Adattata da[3].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

Tabella 11. Criteri per la diagnosi di ipercolesterolemia familiare del Dutch Lipid Clinic Network.

Criteri (assegnare un unico punteggio per ciascuna categoria, il più elevato di quelli applicabili; la diagnosi è basata sul punteggio totale)	Punteggio
1) Storia familiare	
Parente di primo grado con malattia coronarica o vascolare precoce (<55 anni negli uomini; <60 anni nelle donne), o parente di primo grado con livelli di C-LDL >95° percentile	1
Parente di primo grado con xantomatosi tendinea e/o arco corneale, o bambini di età <18 anni con livelli di C-LDL >95° percentile	2
2) Storia clinica	
Paziente con CAD precoce (<55 anni negli uomini; <60 anni nelle donne)	2
Paziente con vasculopatia cerebrale o periferica precoce (<55 anni negli uomini; <60 anni nelle donne)	1
3) Esame obiettivo	
Xantomatosi tendinea	6
Arco corneale prima dei 45 anni	4
4) Livelli di C-LDL (in assenza di trattamento)	
C-LDL ≥8.5 mmol/l (326 mg/dl)	8
C-LDL 6.5-8.4 mmol/l (251-325 mg/dl)	5
C-LDL 5.0-6.4 mmol/l (191-250 mg/dl)	3
C-LDL 4.0-4.9 mmol/l (155-190 mg/dl)	1
5) Analisi del DNA	
Mutazione funzionale nei geni *LDLR*, *apolipoproteina B* o *PCSK9*	8
FH "certa" se il punteggio è >8	
FH "probabile" se il punteggio è compreso tra 6 e 8	
FH "possibile" se il punteggio è compreso tra 3 e 5	

CAD, malattia coronarica; C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; FH, ipercolesterolemia familiare; PCSK9, proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9.

4.7 Pressione arteriosa

L'ipertensione arteriosa è una delle principali cause prevenibili di morbilità e mortalità precoce, che riguarda oltre 150 milioni di persone in Europa e oltre 1 miliardo a livello mondiale, con una prevalenza compresa tra il 30% e il 45% nella popolazione adulta. Diviene progressivamente sempre più frequente con l'avanzare dell'età, raggiungendo una prevalenza del 60% fra i soggetti ultrasessantenni, ed è responsabile di quasi 10 milioni di decessi all'anno nel mondo[577].

Questa sezione è dedicata alle raccomandazioni per la diagnosi e il trattamento dell'ipertensione arteriosa da applicare nell'assistenza primaria e secondaria di routine. Per maggiori dettagli e per le indicazioni sui casi complessi e sull'assistenza terziaria si rimanda alle relative linee guida ESC/European Society of Hypertension (ESH) del 2018[4].

Sintesi delle raccomandazioni per la gestione clinica dell'ipertensione arteriosa

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Classificazione della PA		
Si raccomanda di classificare la PA come ottimale, normale, normale-alta, o come ipertensione di grado 1-3 sulla base della PA clinica.	I	C
Diagnosi di ipertensione arteriosa		
Si raccomanda di basare la diagnosi di ipertensione su: • Ripetute misurazioni della PA clinica in occasione di più visite, fatta eccezione per i casi di ipertensione severa (di grado 3 e specie nei pazienti ad alto rischio)	I	C
oppure • Misurazione della PA al di fuori dell'ambiente medico mediante ABPM e/o HBPM quando possibile.	I	C
Valutazione dell'HMOD		
Per valutare la presenza di HMOD è raccomandata in tutti i pazienti la misurazione di creatinina sierica, eGFR, elettroliti e ACR. In tutti i pazienti è raccomandata l'esecuzione di un ECG a 12 derivazioni e in quelli con alterazioni ECG o segni/sintomi di disfunzione VS è raccomandato l'esame ecocardiografico. La fundoscopia o l'imaging retinico sono raccomandati nei pazienti con ipertensione di grado 2 o 3 e in tutti i pazienti ipertesi con DM[548-551].	I	B
Valori soglia per iniziare il trattamento farmacologico antipertensivo		
Nei pazienti con ipertensione di grado 1 si raccomanda di iniziare il trattamento sulla base del rischio assoluto di MCV, del beneficio lifetime stimato e della presenza di HMOD[552,553].	I	C
Nei pazienti con ipertensione di grado 2 o superiore è raccomandato il trattamento farmacologico[4,552].	I	A
Obiettivi terapeutici di PA clinica		
In tutti i pazienti ipertesi si raccomanda inizialmente di conseguire un target pressorio <140/90 mmHg e di individualizzare i target di PA successivi in base all'età e alle specifiche comorbilità[552,554].	I	A
Nella maggior parte dei pazienti di età compresa tra 18-69 anni in trattamento antipertensivo si raccomanda di conseguire un target finale di PAS nel range di 120-130 mmHg[552,554-556].	I	A
Nei pazienti di età ≥70 anni in trattamento antipertensivo si raccomanda di conseguire un target di PAS compreso generalmente tra <140 e 130 mmHg se tollerato[552,554,557].	I	A

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
In tutti i pazienti in trattamento antipertensivo si raccomanda un target di PAD <80 mmHg[555,558,559].	I	A
Trattamento dell'ipertensione: interventi sullo stile di vita		
Gli interventi sullo stile di vita sono raccomandati nei soggetti con PA normale-alta o superiore[c].	I	A
Trattamento dell'ipertensione: terapia farmacologica		
Nella maggior parte dei pazienti si raccomanda di iniziare il trattamento antipertensivo con un'associazione di due farmaci, preferibilmente con terapia di combinazione in compressa singola, fatta eccezione per i pazienti anziani e fragili e per quelli a basso rischio con ipertensione di grado 1 (specie in presenza di PAS <150 mmHg)[560-565].	I	B
Si raccomanda di prediligere la combinazione di un bloccante del RAS (ACE-inibitore o ARB) con un CCB o un diuretico, ma possono essere utilizzate altre combinazioni delle cinque principali classi di farmaci (ACE-inibitori, ARB, beta-bloccanti, CCB, diuretici tiazidici/simil-tiazidici)[566-569].	I	A
Qualora la terapia di associazione con due farmaci sia inefficace nel conseguire il controllo pressorio, si raccomanda di intensificare il trattamento passando ad una triplice combinazione costituita generalmente da un bloccante del RAS associato a un CCB e un diuretico tiazidico o simil-tiazidico, preferibilmente come terapia di combinazione in compressa singola[563,570,571].	I	A
Qualora la triplice combinazione sia inefficace nel conseguire il controllo pressorio, si raccomanda di intensificare il trattamento aggiungendo lo spironolattone o, in caso di intolleranza, un altro diuretico come l'amiloride o un altro diuretico ad alte dosi, un alfa-bloccante o un beta-bloccante o la clonidina[555,572-574].	I	B
Non è raccomandata l'associazione di due bloccanti del RAS[575,576].	III	A
Gestione del rischio di MCV nei pazienti ipertesi		
Nella maggior parte dei pazienti ipertesi è raccomandata la terapia con statine[d].	*Sezione 4.6*	
Per la prevenzione secondaria nei pazienti ipertesi è indicata la terapia antiaggregante piastrinica[e].	*Sezione 4.9*	

ABPM, monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa; ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ACR, rapporto albumina/creatinina; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; CCB, calcioantagonista; DM, diabete mellito; ECG, elettrocardiogramma; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; HBPM, monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa; HMOD, danno d'organo mediato dall'ipertensione; MCV, malattia cardiovascolare; PA, pressione arteriosa; PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica; RAS, sistema renina-angiotensina; VS, ventricolare sinistra.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.
[c]Per i dettagli vedi sezione 4.3.
[d]Per i dettagli vedi sezione 4.6.
[e]Per i dettagli vedi sezione 4.9.

4.7.1 Definizione e classificazione dell'ipertensione arteriosa

La categoria di PA è definita dalla PA clinica misurata in posizione seduta (Tabella 12) in relazione ai corrispondenti valori medi di ABPM e di PA domiciliare riportati nella Tabella 13.

4.7.2 Misurazione della pressione arteriosa

4.7.2.1 Misurazione della pressione arteriosa clinica

La PA clinica deve essere misurata in condizioni standardizzate con metodo auscultatorio utilizzando sfigmomanometri automatici o (semi)automatici validati come descritto nella Tabella 14.

4.7.2.2 Misurazione della pressione arteriosa clinica senza la presenza di personale sanitario ("unattended")

La registrazione automatica di ripetute misurazioni della PA contribuisce a migliorare la riproducibilità dei valori ottenuti e, ponendo il paziente seduto in una stanza isolata senza essere sotto osservazione da parte di personale sanitario, è possibile ridurre se non eliminare l'effetto "camice bianco". Inoltre, i valori pressori risultano generalmente più bassi rispetto a quelli rilevati mediante misurazione convenzionale e sono più vicini a quelli della PA diurna registrati mediante monitoraggio ambulatorio o domiciliare Esistono pochi dati sulla valenza prognostica della PA clinica "unattended"[4].

4.7.2.3 Monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa

L'ABPM fornisce la media diurna, notturna e delle 24 h delle rilevazioni pressorie. L'ABPM è maggiormente predittivo del danno d'organo mediato dall'ipertensione (HMOD) e dell'outcome clinico rispetto alla PA clinica e consente di porre diagnosi di ipertensione da camice bianco e di ipertensione mascherata (vedi sotto). I valori soglia per porre diagnosi di ipertensione arteriosa risultano più bassi con l'ABPM rispetto alla PA clinica (Tabella 12)[4].

4.7.2.4 Monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa

La PA domiciliare è data dalla media di tutte le rilevazioni pressorie registrate con un apparecchio semi-automatico validato, effettuate per almeno 3 giorni (preferibilmente per 6-7 giorni)

Tabella 12. Categorie di pressione arteriosa clinica convenzionale misurata in posizione seduta[a].

Categoria	PAS (mmHg)		PAD (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[b]	≥140	e	<90

PA, pressione arteriosa; PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica.
[a]La categoria di PA è definita dalla PA clinica misurata in posizione seduta e dal valore massimo di PAS o PAD.
[b]L'ipertensione sistolica isolata è classificata come grado 1, 2 o 3 in base ai valori di PAS nei range indicati.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

Tabella 13. Definizione di ipertensione in base ai valori di pressione arteriosa clinica, ambulatoria e domiciliare.

Categoria	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
PA clinica[a]	≥140	e/o	≥90
PA ambulatoria			
Diurna (o veglia) media	≥135	e/o	≥85
Notturna (o sonno) media	≥120	e/o	≥70
24 h media	≥130	e/o	≥80
PA domiciliare media	≥135	e/o	≥85

PA, pressione arteriosa; PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica.
[a]Si intende la PA clinica convenzionale e non quella "unattended".

consecutivi, sia al mattino che alla sera, a paziente seduto in una stanza tranquilla dopo 5 min di riposo. I valori soglia per porre diagnosi di ipertensione arteriosa risultano più bassi con il monitoraggio domiciliare della PA (HBPM) rispetto alla PA clinica (Tabella 12). L'automisurazione a domicilio sembra favorire l'aderenza al trattamento e il controllo della PA[4].

Le indicazioni cliniche per il monitoraggio ambulatorio e domiciliare sono riportate nella Tabella 15.

4.7.3 Screening e diagnosi di ipertensione arteriosa

Teoricamente, tutti i soggetti adulti dovrebbero essere sottoposti a screening per la presenza di ipertensione arteriosa[578,579], ma la maggior parte dei paesi non sono dotati delle necessarie risorse e infrastrutture. Da un punto di vista formale, queste linee guida raccomandano di eseguire lo screening opportunistico almeno nei soggetti predisposti come quelli sovrappeso o con storia familiare nota di ipertensione (vedi sezione 3.1).

In caso di sospetta ipertensione, la diagnosi deve essere confermata sia mediante ripetute misurazioni della PA clinica in occasione di più visite sia mediante ABPM delle 24 h o HBPM (Figura 14).

4.7.3.1 Ipertensione da camice bianco e ipertensione mascherata

Si definisce ipertensione da camice bianco il riscontro di una PA clinica elevata laddove i valori pressori misurati mediante ABPM o HBPM sono normali. Tale condizione si osserva nel 30-40% dei pazienti. Il rischio associato all'ipertensione da camice bianco è inferiore rispetto a quello correlato all'ipertensione sostenuta ma può essere superiore rispetto ad uno stato di normotensione. I soggetti con ipertensione da camice bianco devono ricevere consigli sulle modifiche dello stile di vita finalizzate a ridurre il rischio CV e devono sottoporsi alla misurazione dei valori pressori mediante ABPM o HBPM almeno ogni 2 anni in ragione degli elevati tassi di progressione verso l'ipertensione sostenuta. Non è indicato il trattamento farmacologico di routine.

Si definisce ipertensione mascherata il riscontro di normali valori di PA clinica laddove i valori pressori misurati mediante ABPM o HBPM sono elevati. Questi pazienti presentano spesso HMOD e hanno un rischio CV pressoché analogo a quello dell'ipertensione sostenuta. Tale condizione si sviluppa più frequentemente nei soggetti giovani o con PA clinica normale-alta. Devono essere raccomandate le modifiche dello stile di vita e deve essere preso in considerazione il trattamento farmacologico per il controllo della PA al di fuori dell'ambiente medico con monitoraggio periodico dei valori pressori, generalmente mediante HBPM.

Tabella 14. Considerazioni sulla misurazione della pressione arteriosa.

Prima di iniziare le misurazioni della PA, il paziente deve essere seduto comodamente in una stanza tranquilla per 5 min.
Rilevare tre misurazioni della PA a distanza di 1-2 min ciascuna ed effettuare ulteriori misurazioni unicamente se le prime due differiscono di oltre 10 mmHg, registrando la PA media delle ultime due rilevazioni.
Ulteriori misurazioni possono rendersi necessarie in caso di oscillazione dei valori pressori dovuta alla presenza di aritmie, come nei pazienti con FA, nei quali deve essere usato il metodo auscultatorio convenzionale in quanto la maggior parte degli apparecchi automatici non sono stati validati per la rilevazione pressoria nei pazienti con FA.
Nella maggior parte dei pazienti utilizzare un bracciale di dimensioni standard (12-13 cm di altezza e 35 cm di lunghezza), ma disporre di bracciali più grandi o più piccoli nel caso rispettivamente di soggetti obesi (circonferenza del braccio >32 cm) o magri (circonferenza del braccio <26 cm).
Il bracciale deve essere posizionato a livello del cuore, con schiena e braccio supportati per evitare le contrazioni isometriche che indurrebbero un aumento della PA.
Nell'adottare il metodo auscultatorio, utilizzare il I e V (riduzione improvvisa/scomparsa) tono di Korotkoff per identificare rispettivamente la PAS e la PAD.
Alla prima visita misurare la PA ad entrambe le braccia per rilevare eventuali differenze pressorie e considerare il valore più alto come riferimento.
Alla prima rilevazione, in tutti i pazienti misurare la PA 1 e 3 min dopo l'assunzione della posizione eretta per poter escludere l'ipotensione ortostatica. Le misurazioni pressorie in posizione eretta e distesa devono essere prese in considerazione anche alle visite successive nei pazienti anziani, diabetici, o affetti da altre condizioni che possono frequentemente associarsi ad ipotensione ortostatica. L'ipotensione ortostatica può verificarsi entro il primo minuto dall'aver assunto la posizione eretta e può essere difficile da rilevare mediante le tecniche convenzionali di misurazione della PA.
Rilevare la frequenza cardiaca al polso con metodo palpatorio al fine di escludere la presenza di aritmie.

FA, fibrillazione atriale; PA, pressione arteriosa; PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica.

4.7.4 Valutazione clinica e stratificazione del rischio nei pazienti ipertesi

Il work-up di routine del paziente iperteso (Tabella 16), oltre a prevedere la valutazione clinica, ha lo scopo di:

- Valutare i fattori di rischio per ASCVD (vedi sezione 3.2) o la presenza di malattie cardiache, vascolari o renali
- Rilevare la presenza di HMOD, ad esempio ipertrofia VS, patologia renale o retinopatia
- Prendere in considerazione potenziali cause secondarie di ipertensione, come la malattia renovascolare, l'iperaldosteronismo o il feocromocitoma (Tabella 17), nonché valutare accuratamente se sussista un abuso di sostanze (es. cocaina), l'impiego di farmaci che possono indurre

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

Tabella 15. Indicazioni per il monitoraggio ambulatorio e domiciliare della pressione arteriosa.

Condizioni che più frequentemente si associano ad ipertensione da camice bianco, ad esempio: • Ipertensione di grado 1 alla PA clinica • Marcato innalzamento della PA clinica in assenza di HMOD
Condizioni che più frequentemente si associano ad ipertensione mascherata, ad esempio: • PA clinica nel range normale-alto • Normale PA clinica nei soggetti con HMOD o ad alto rischio CV globale
Ipotensione posturale o post-prandiale in pazienti trattati e non trattati
Valutazione dell'ipertensione resistente
Valutazione del controllo pressorio, in particolare nei pazienti ipertesi trattati ad alto rischio
Abnorme risposta pressoria all'esercizio fisico
In presenza di marcata variabilità della PA clinica
Valutazione dei sintomi compatibili con l'ipotensione in corso di trattamento
Indicazioni specifiche per ABPM piuttosto che per HBPM: • Valutazione dei valori pressori notturni e del profilo "dipping" (es. sospetto di ipertensione notturna, come nei pazienti con apnee notturne, IRC, DM, ipertensione endocrina o disfunzione autonomica)

ABPM, monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa; CV, cardiovascolare; DM, diabete mellito; HBPM, monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa; HMOD, danno d'organo mediato dall'ipertensione; IRC, insufficienza renale cronica; PA, pressione arteriosa.

un'elevazione dei valori pressori (es. ciclosporina, simpaticomimetici), un eccessivo consumo di liquirizia, ecc. Per maggiori dettagli sul work-up in caso di sospetta ipertensione secondaria si rimanda ad altro documento[4].

L'ecocardiografia è raccomandata nei pazienti che presentano anomalie ECG e dove essere presa in considerazione anche quando i risultati potrebbero influire sulle decisioni cliniche. L'esame fundoscopico deve essere eseguito nei pazienti con ipertensione di grado 2 o 3 e nei pazienti ipertesi diabetici. Non è raccomandata la determinazione di routine di altri biomarcatori, né l'uso dell'imaging vascolare[548-551].

Tabella 16. Test di routine per la valutazione dei pazienti ipertesi.

Test di routine
Emoglobina e/o ematocrito
Glicemia a digiuno e/o HbA1c
Profilo lipidico: colesterolo totale, C-LDL, C-HDL, trigliceridi
Potassiemia e sodiemia
Uricemia
Creatininemia ed eGFR
Test di funzionalità epatica
Esame delle urine: esame microscopico; stick urine per proteinuria o, meglio, ACR
ECG a 12 derivazioni

ACR, rapporto albumina/creatinina; C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; C-HDL, colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; HbA1c, emoglobina glicata.

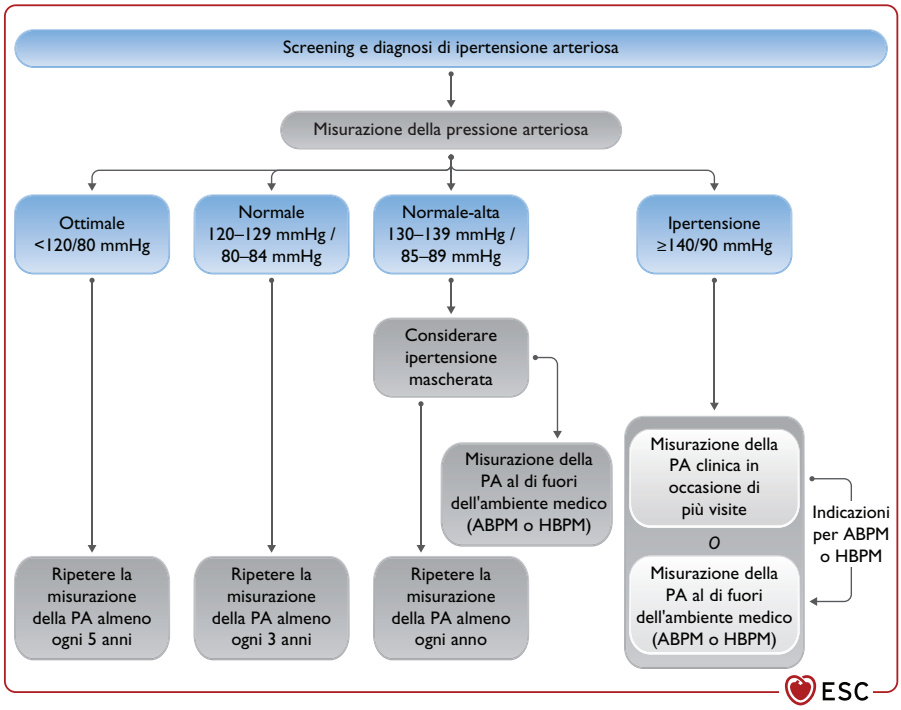

Figura 14. Screening e diagnosi di ipertensione arteriosa.
ABPM, monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa; HBPM, monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa; PA, pressione arteriosa.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

4.7.5 Trattamento dell'ipertensione arteriosa

Il trattamento dell'ipertensione comprende gli interventi sullo stile di vita per tutti i pazienti e la terapia farmacologica nella maggior parte dei casi.

4.7.5.1 Interventi sullo stile di vita per ridurre i valori pressori e/o il rischio cardiovascolare

Gli interventi sullo stile di vita sono indicati in tutti i pazienti ipertesi o con PA normale-alta in quanto possono differire l'inizio del trattamento farmacologico o essere da complemento all'effetto antipertensivo della terapia farmacologica. Inoltre, le modifiche dello stile di vita esercitano un beneficio sulla salute aldilà del loro impatto sui valori pressori. Le modifiche dello stile di vita sono discusse estesamente nella sezione 4.3.

4.7.5.2 Quando iniziare il trattamento farmacologico

Le decisioni in merito al trattamento farmacologico per la prevenzione delle MCV si basano principalmente sul rischio assoluto di MCV, i modificatori del rischio, le comorbilità, il beneficio stimato del trattamento, la fragilità e le preferenze del paziente. Analoga valutazione viene effettuata per l'ipertensione arteriosa. Il trattamento farmacologico dell'ipertensione di grado 1 (PAS 140-159 mmHg) ha un livello di evidenza A per la riduzione del rischio CV; tuttavia, i pazienti di giovane età spesso presentano un rischio assoluto di MCV a 10 anni basso e prima di iniziare il trattamento occorre comunicare e tenere in considerazione il beneficio lifetime (Figura 6 e sezione 3.2.3.6). In molti di questi casi, il beneficio lifetime assoluto a fronte di una riduzione della PAS di 10 mmHg è per lo meno moderato se non alto [Figura 15 (beneficio lifetime calibrato sui paesi a rischio moderato-basso di MCV)]. Inoltre, nei pazienti ipertesi di grado 1 con evidenza di HMOD deve necessariamente essere istituito il trattamento. Nel caso di ipertensione di grado 2 o superiore (PAS >160 mmHg) è raccomandato il trattamento, in quanto non solo il beneficio lifetime derivante da una riduzione dei valori pressori è generalmente elevato in quasi tutti i pazienti, ma è altresì importante ridurre il rischio di HMOD che può comportare l'insorgenza di altre morbilità come la malattia renale, eventi cerebrovascolari di natura emorragica e lo SC.

Tabella 17. Caratteristiche dei pazienti che devono indurre a sospettare la presenza di ipertensione secondaria.

Caratteristiche
Pazienti giovani (età <40 anni) con ipertensione di grado 2 o con ipertensione di qualsiasi grado insorta nell'adolescenza
Aggravamento improvviso dell'ipertensione in pazienti con precedente documentazione di ipertensione cronica ben controllata
Ipertensione resistente (PA non controllata nonostante terapia medica ottimale o alle dosi meglio tollerate con tre o più farmaci, compreso un diuretico, e confermata mediante ABPM o HBPM)
Ipertensione severa (di grado 3) o emergenza ipertensiva
Presenza di esteso HMOD
Segni clinici o biochimici suggestivi di una causa endocrina dell'ipertensione o IRC
Segni clinici suggestivi di OSA
Sintomi suggestivi o anamnesi familiare di feocromocitoma

ABPM, monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa; HBPM, monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa; HMOD, danno d'organo mediato dall'ipertensione; OSA, apnee ostruttive del sonno; PA, pressione arteriosa.
Adattata da[4].

4.7.5.3 Target pressori del trattamento

Nel momento in cui viene iniziato il trattamento farmacologico, l'obiettivo è quello di conseguire i target di PA nell'arco di 3 mesi. Le evidenze acquisite ad oggi dimostrano che i target pressori indicati nella precedente versione di queste linee guida[2] erano troppo conservativi, in particolar modo per i soggetti anziani. Nell'ottica di un approccio graduale (sezione 3.2.3.1), si raccomanda come primo step in tutti i pazienti sottoposti a trattamento di conseguire valori di PAS <140 mmHg e di PAD <80 mmHg[552,554], fermo restando che per i pazienti di giovane età (18-69 anni) l'obiettivo finale di PAS raccomandato è compreso tra 120-130 mmHg, e sebbene alcuni di questi pazienti possano conseguire senza difficoltà livelli di PAS anche inferiori, se questi livelli son ben tollerati non occorre ridurre il dosaggio della terapia[552,554-556]. Nei pazienti di età ≥70 anni si raccomanda un target pressorio finale di PAS <140 mmHg da ridurre fino a 130 mmHg se tollerato[552,554,557,580]. Questa variazione del range pressorio da conseguire nei soggetti anziani rispetto alle precedenti linee guida del 2016[2] deriva da evidenze che dimostrano come tali target pressori possano essere raggiunti da molti soggetti anziani, determinando una significativa riduzione del rischio di ictus maggiore, SC e morte CV[557,580]. Inoltre, è stato tenuto conto anche del fatto che i valori di PAS ancora più bassi nei pazienti del gruppo sottoposto a terapia antipertensiva intensiva dello studio SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) (media 124 mmHg) riflettono probabilmente un range convenzionale di PAS clinica di 130-139 mmHg[555], anche se le evidenze a supporto di obiettivi pressori più restrittivi nei soggetti anziani (>80 anni) o fragili sono meno solide. Inoltre, nel caso di soggetti anziani e particolarmente fragili può essere difficile raggiungere il target pressorio raccomandato a causa della scarsa tolleranza o di effetti avversi, il che rende estremamente importante in questa categoria di pazienti eseguire misurazioni di alta qualità e un attento monitoraggio[580].

Rispetto alle ultime linee guida ESC/ESH sull'ipertensione arteriosa[4], per una questione di coerenza con quanto riportato in altre parti di queste linee guida viene definito un unico cut-off che identifica come "soggetti anziani" coloro che hanno un'età di 65 anni anziché di 70 anni. Anche se viene utilizzato un unico cut-off per l'età, è importante tenere presente che di fatto è l'età biologica ad influenzare tale valore soglia nella pratica clinica. A titolo esemplificativo, un soggetto di 75 anni in buona salute può qualificarsi per un trattamento normalmente riservato a quelli di età <70 anni così come, al contrario, un soggetto molto fragile di 65 anni deve essere considerato in alcuni casi "anziano".

I target pressori nei pazienti con diverse comorbilità suddivisi per fascia di età sono riportati nella Tabella 18.

4.7.5.3.1 Target pressori al monitoraggio ambulatorio o domiciliare. Non esistono RCT di outcome che abbiano utilizzato l'ABPM o l'HBPM per guidare il trattamento dell'ipertensione, pertanto i target pressori sono basati sull'estrapolazione di dati da studi osservazionali. Nei pazienti trattati, un target di PA clinica di 130 mmHg può verosimilmente corrispondere ad un target di PAS delle 24 h di 125 mmHg e di PAS domiciliare <130 mmHg[4].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

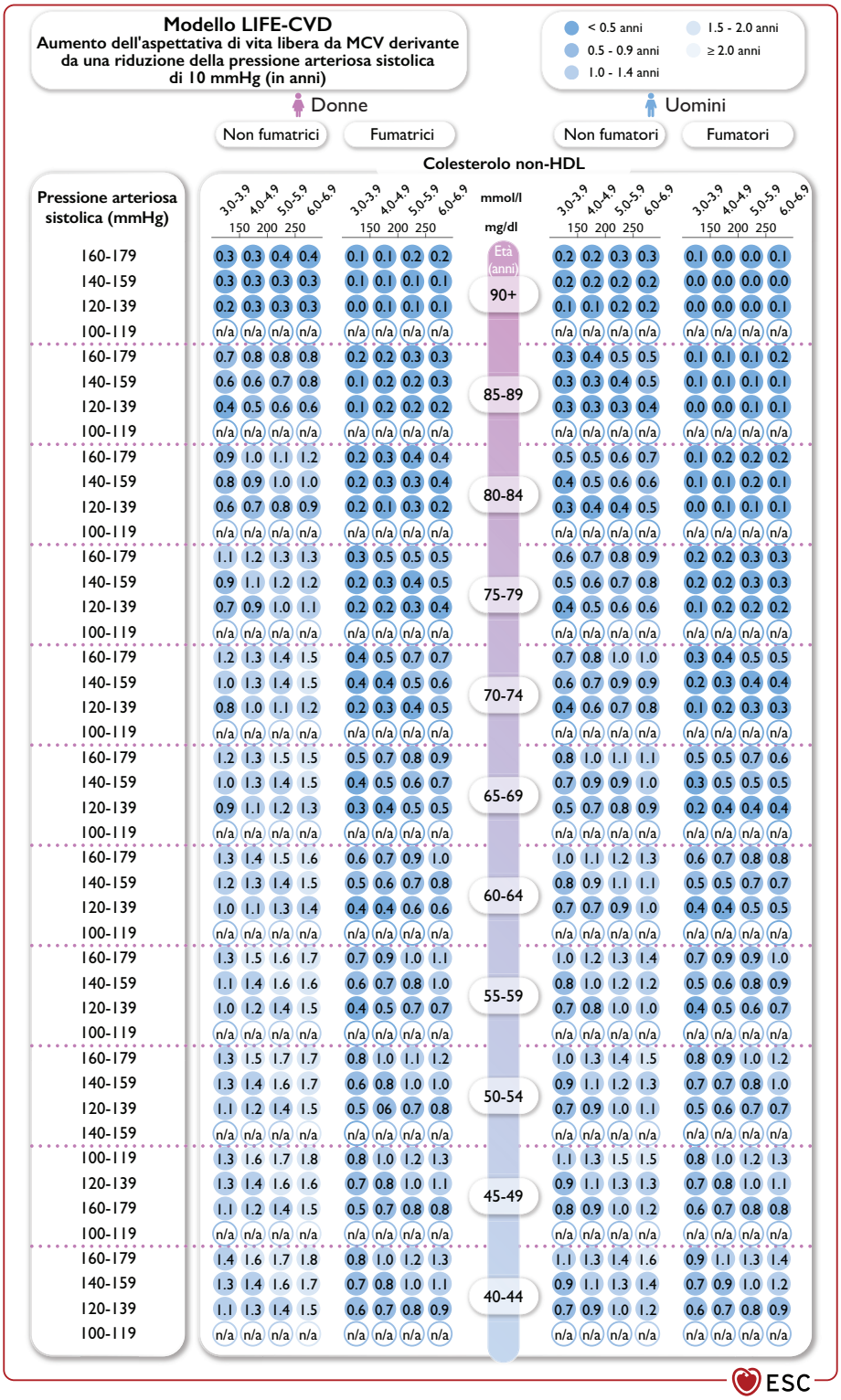

Figura 15. Beneficio lifetime derivante da una riduzione della pressione arteriosa sistolica di 10 mmHg nei soggetti apparentemente sani, basato sui seguenti fattori di rischio: età, sesso, fumo, pressione arteriosa sistolica e colesterolo non legato alle lipoproteine ad alta densità. Questo modello è stato attualmente validato per i paesi a rischio moderato-basso.
LIFE-CVD, LIFEtime-perspective CardioVascular Disease; HDL, lipoproteine ad alta densità; HR, hazard ratio; MCV, malattia cardiovascolare; n/a, non applicabile; PAS, pressione arteriosa sistolica.
Il beneficio lifetime è dato dall'"aumento, espresso in anni, dell'aspettativa di vita media libera da infarto miocardico o ictus" derivante da una riduzione della PAS di 10 mmHg ed è calcolato stimando il rischio lifetime di MCV con il modello LIFE-CVD moltiplicato per l'HR (0.80) desunto da una metanalisi di studi sugli effetti della terapia antipertensiva. A fronte di una riduzione della PAS di 20 mmHg, l'effetto medio è praticamente il doppio e così a seguire. Per la stima individualizzata del beneficio lifetime può essere utilizzata questa tabella oppure la versione elettronica del modello LIFE-CVD disponibile sull'app ESC CVD Risk Calculator o sul sito web www.u-prevent.com.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

Tabella 18. Target di pressione arteriosa clinica raccomandati. Per tutte le fasce di età il primo step consiste in una riduzione della pressione arteriosa sistolica a valori <140 mmHg mentre i successivi target ottimali sono indicati qui sotto.

Fasce di età	Target di PAS clinica (mmHg)				
	Ipertensione	+ DM	+ IRC	+ CAD	+ Ictus/TIA
18-69 anni	120-130	120-130	<140-130	120-130	120-130
	Sono accettabili valori di PAS anche inferiori se tollerati				
≥70 anni	**<140 mmHg fino a 130 mmHg se tollerato** *Sono accettabili valori di PAS anche inferiori se tollerati*				
Target di PAD (mmHg)	<80 mmHg in tutti i pazienti in trattamento antipertensivo				

CAD, malattia coronarica; DM, diabete mellito; IRC, insufficienza renale cronica; PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica; TIA, attacco ischemico transitorio.

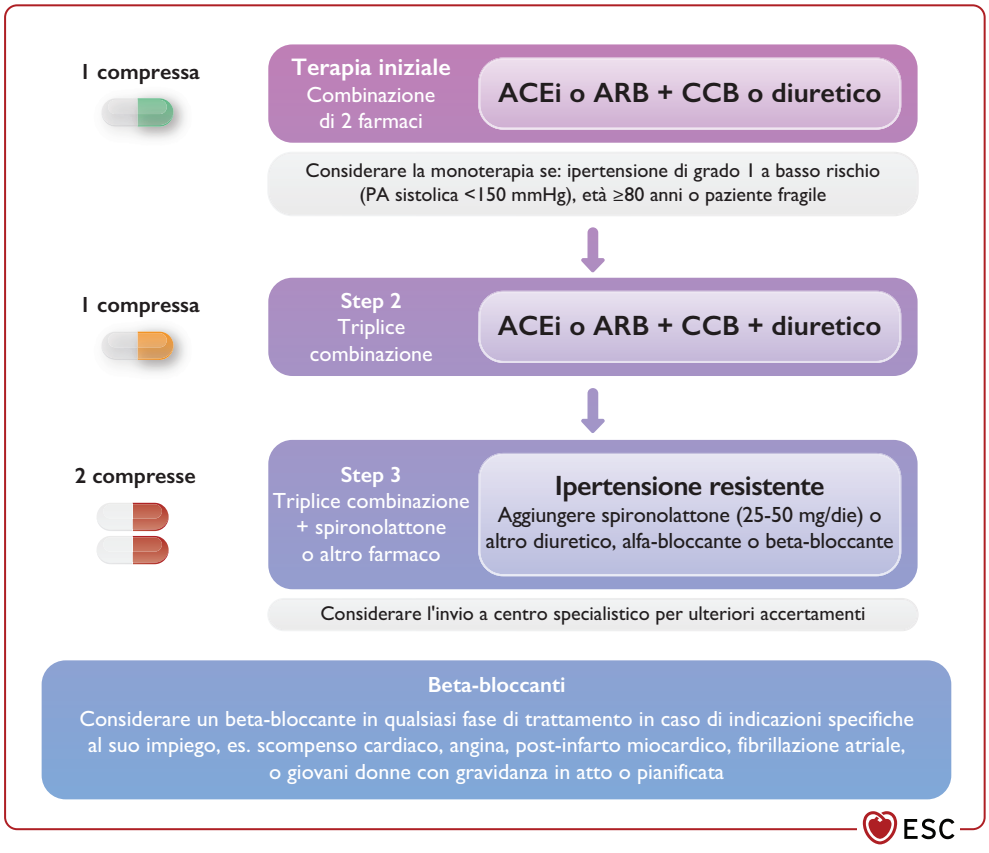

Figura 16. Strategia primaria per il trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa. Questo algoritmo è applicabile anche alla maggior parte dei pazienti con danno d'organo mediato dall'ipertensione, diabete mellito, malattia cerebrovascolare o arteriopatia periferica.
ACEi, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; CCB, calcio-antagonista; PA, pressione arteriosa.

4.7.5.4 Trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa

Il principale determinante del beneficio è costituito dall'entità di riduzione dei valori pressori. La monoterapia antipertensiva raramente consente di conseguire un'ottimale controllo della PA.

La **terapia iniziale con la combinazione di due farmaci** rappresenta lo standard di cura per il trattamento dell'ipertensione arteriosa[560-563,565,581], fatta eccezione per i pazienti con valori di PA al basale prossimi ai livelli ottimali, nei quali può essere sufficiente un solo farmaco per conseguire i target pressori, e per i pazienti molto anziani (>80 anni) o fragili, nei quali può essere meglio tollerata una riduzione più graduale dei valori pressori. La terapia di combinazione iniziale, anche a basse dosi, è più efficace della monoterapia nel ridurre i livelli di PA[560,561,565], anche più velocemente e con una minore eterogeneità della risposta pressoria[560,565] e senza comportare un aumentato rischio di effetti avversi[560-563,565]. Iniziare la terapia con due farmaci contribuisce inoltre a superare l'inerzia

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

terapeutica che fa sì che il paziente continui ad assumere la monoterapia per tempi prolungati malgrado un inadeguato controllo pressorio[562].

Strategia di trattamento antipertensivo in compressa singola: una delle principali cause dell'inadeguato controllo pressorio è rappresentata dalla scarsa aderenza alla terapia antipertensiva, che è direttamente correlata al numero di compresse da assumere[581]. La terapia di combinazione in compressa singola (quando disponibile) è la strategia da preferire, in quanto consente di migliorare il controllo dei valori pressori nella maggior parte dei pazienti[560-565].

Terapia farmacologica raccomandata e algoritmo di trattamento: cinque principali classi di farmaci si sono dimostrate efficaci nel ridurre gli eventi CV, e cioè gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori), gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina (ARB), i beta-bloccanti, i calcio-antagonisti (CCB) e i diuretici tiazidici o simil-tiazidici[582]. Nella Figura 16 è illustrato l'algoritmo di trattamento raccomandato, che è stato elaborato sulla base delle migliori evidenze disponibili, tenendo conto degli aspetti pratici (es. la disponibilità della terapia di combinazione in compressa singola) e fisiopatologici[4]. Nella maggior parte dei pazienti ipertesi come terapia iniziale è da preferire la combinazione di un ACE-inibitore o di un ARB con un calcio-antagonista o un diuretico tiazidico/simil-tiazidico[566-569]. Qualora il trattamento dovesse essere intensificato con l'aggiunta di un terzo farmaco, deve essere utilizzata la combinazione di un ACE-inibitore o di un ARB con un calcio-antagonista e un diuretico tiazidico/simil-tiazidico[563,570,571]. I beta-bloccanti devono essere somministrati laddove vi sia una specifica indicazione per il loro impiego (es. in presenza di angina, nei pazienti post-infartuati o con aritmie o HFrEF, o in alternativa all'ACE-inibitore o all'ARB nelle donne in età fertile)[582]. La combinazione di un ACE-inibitore con un ARB non è raccomandata in quanto non conferisce alcun beneficio aggiuntivo in termini di outcome ma anzi è potenzialmente nociva[575,576].

Per i pazienti con CHD, IRC, SC e FA sono raccomandate specifiche modifiche dell'algoritmo terapeutico[4].

4.7.6 Ipertensione resistente

Per ipertensione resistente si intende la persistenza di PA non controllata nonostante trattamento alle dosi ottimali o meglio tollerate con tre o più farmaci, tra cui un diuretico, confermata all'ABPM/HBPM. Ha una prevalenza che si aggira al di sotto del 10% nei pazienti trattati e in questi casi lo spironolattone, in aggiunta alla terapia di base, è il farmaco che si dimostra maggiormente efficace nel ridurre i valori pressori, ma comporta un aumentato rischio di iperkaliemia nei pazienti con IRC che presentano valori di eGFR <45 ml/min/1.73 m^2 e livelli di potassio >4.5 mmol/l[555,572]. Gli agenti leganti del potassio riducono il rischio di iperkaliemia[573]. In caso di intolleranza allo spironolattone, esistono evidenze a supporto dell'impiego di amiloride, alfa-bloccanti, beta-bloccanti o agenti ad azione centrale come la clonidina[555,572,574]. In casi particolari può essere presa in considerazione la denervazione renale o la terapia con dispositivi, per le quali si rimanda alle ultime linee guida ESC/ESH[4].

4.7.7 Gestione dell'ipertensione nelle donne

La diagnosi e il trattamento dell'ipertensione nelle donne è analogo a quanto previsto per gli uomini, fatta eccezione per le donne in età fertile o in gravidanza in ragione dei potenziali effetti avversi sul feto di alcuni farmaci, specialmente nel primo trimestre. Inoltre, occorre tenere presente gli effetti della pillola anticoncezionale sul rischio di sviluppare o aggravare le condizioni di ipertensione[4].

4.7.8 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. In alcuni pazienti 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. Dopo che è stato conseguito l'obiettivo pressorio, deve essere programmata una visita di controllo almeno ogni anno, che comprenda il controllo di eventuali altri fattori di rischio, della funzione renale e dell'HMOD, rafforzando i consigli sullo stile di vita. Qualora si riscontri un innalzamento dei valori pressori in un paziente precedentemente ben controllato, deve essere presa in considerazione la possibilità di non compliance alla terapia. L'automisurazione della PA mediante HBPM favorisce il coinvolgimento del paziente con favorevoli ricadute in termini di migliore controllo pressorio. L'HBPM è fondamentale per monitorare i valori pressori nei pazienti con un significativo effetto "camice bianco" o con ipertensione mascherata. La supervisione del follow-up vede un coinvolgimento crescente degli infermieri e dei farmacisti e verosimilmente sarà sempre più supportata dalla telemedicina e da tecnologie basate sulle applicazioni per smartphone.

4.8 Diabete mellito

4.8.1 Concetti fondamentali sui fattori di rischio e nuovi paradigmi

Ad eccezione di quanto attiene al trattamento delle alterazioni glicemiche, per la prevenzione dell'ASCVD si applicano gli stessi principi generali previsti per i soggetti non affetti da DM di tipo 2. In particolare, è di estrema importanza conseguire una riduzione dei valori pressori e delle concentrazioni di C-LDL. Di recente, alcuni studi hanno dimostrato che i farmaci appartenenti alla classe degli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2) e degli agonisti recettoriali del glucagon-like petide-1 (GLP-1RA) sono efficaci nel ridurre il rischio di ASCVD, SC e renale indipendentemente dai valori basali di HbA1c e a prescindere se il paziente sia in trattamento o meno con metformina. Tali benefici sono particolarmente evidenti nei pazienti affetti da ASCVD, SC o IRC, ma sembrano comunque estendersi alle categorie di soggetti ad alto rischio. Tutto ciò ha portato all'elaborazione di nuovi algoritmi di trattamento.

4.8.1.1 Interventi sullo stile di vita

Gli interventi sullo stile di vita sono ritenuti una misura primaria da intraprendere per la prevenzione e il trattamento del DM. 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 raccomandazioni dietetiche comprendono limitare l'assunzione di grassi saturi e trans

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti diabetici

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Screening		
Nell'eseguire lo screening per DM nei soggetti con o senza ASCVD, deve essere presa in considerazione la determinazione dell'HbA1 (la cui misurazione non richiede il digiuno) o della glicemia a digiuno[583].	IIa	A
Stile di vita		
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[584].	I	A
Si raccomanda di ridurre l'apporto calorico per facilitare la perdita di peso o prevenire o rallentare l'aumento di peso[584].	I	B
Subito dopo la diagnosi di DM, una sostanziale perdita di peso ottenuta mediante diete ipocaloriche, seguita da fasi di ripresa di un regime alimentare normale e di mantenimento del peso, può portare alla remissione del DM e deve essere presa in considerazione nei soggetti motivati[585,586].	IIa	A
Target glicemici		
Nella maggior parte degli adulti con DM di tipo 1 o 2 si raccomandano valori target di HbA1c <7.0% (53 mmol/mol) per ridurre il rischio di MCV e di complicanze microvascolari correlate al DM[587,588].	I	A
Nei pazienti con DM di lunga durata e nei soggetti anziani o fragili devono essere presi in considerazione valori target di HbA1c meno stringenti[588].	IIa	B
Nei pazienti con DM di tipo 2, in assenza di condizioni di fragilità e di ASCVD, devono essere presi in considerazione valori target di HbA1c ≤6.5% (48 mmol/mol) al momento della diagnosi o nelle fasi precoci della malattia[587,588].	IIa	B
Trattamento dell'iperglicemia e rischio di ASCVD/ complicanze cardiorenali		
La metformina è raccomandata come terapia di prima scelta nella maggior parte dei pazienti senza pregressa ASCVD, IRC o SC, previa valutazione della funzione renale[589].	I	B
La metformina deve essere presa in considerazione nei soggetti con DM di tipo 2 e ASCVD, a meno che non sussistano delle controindicazioni[5,590-592].	IIa	B
Deve essere preso in considerazione di evitare stati di ipoglicemia e di eccessivo aumento di peso[559,588,593].	IIa	B
Nei pazienti con DM di tipo 2 e ASCVD è raccomandato l'uso di GLP-1RA o di inibitori di SGLT2 dai comprovati benefici sull'outcome al fine di migliorare l'outcome CV e/o cardiorenale[590-592].	I	A
Nei pazienti con DM di tipo 2 e TOD[c] può essere preso in considerazione l'uso di un inibitore di SGLT2 o di un GLP-1RA dai comprovati benefici sull'outcome per ridurre la mortalità CV e totale[594-597].	IIb	B
Nei pazienti con DM di tipo 2 e IRC è raccomandato l'uso di un inibitore di SGLT2 per migliorare l'outcome dell'ASCVD e/o cardiorenale[598,599].	I	A
Nei pazienti con DM di tipo 2 e HFrEF è raccomandato l'uso di un inibitore di SGLT2 dai comprovati benefici sull'outcome per ridurre le ospedalizzazioni per SC e la mortalità CV[600,601].	I	A
Nei pazienti con DM di tipo 2 ma senza ASCVD, SC o IRC deve essere preso in considerazione l'uso di un inibitore di SGLT2 o di un GLP-1RA sulla base della stima del rischio futuro (es. utilizzando lo score ADVANCE o il modello DIAL) di eventi CV e cardiorenali avversi derivata dal profilo dei fattori di rischio[602].	IIa	B

ADVANCE, Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation; ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; CV, cardiovascolare; DIAL, Diabetes lifetime-perspective prediction; DM, diabete mellito; GLP-1RA, agonista recettoriale del glucagon-like peptide 1; HbA1c, emoglobina glicata; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; IRC, insufficienza renale cronica; SC, scompenso cardiaco; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2; TOD, danno d'organo.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.
[c]Per i dettagli si rimanda alla Tabella 4.

e di alcool, monitorare l'introito di carboidrati e aumentare il consumo di fibre. La dieta mediterranea esercita un effetto protettivo contro l'ASCVD, purché preveda un apporto di grassi prevalentemente monoinsaturi. Per maggiori dettagli si rimanda alla sezione 4.3.2.

Una combinazione di esercizio fisico aerobico e di resistenza è efficace nel prevenire la progressione del DM di tipo 2 e nel tenere sotto controllo i valori glicemici. Deve essere incoraggiata la cessazione del fumo offrendo misure di supporto (vedi sezione 4.5). Gli interventi sullo stile di vita contribuiscono a ridurre non solo il rischio di sviluppare complicanze micro- e macrovascolari, ma anche la mortalità nel lungo termine[603]. Modifiche intensive dello stile di vita mediante diete ipocaloriche con un calo ponderale medio dell'ordine di 10 kg porta alla remissione del DM di tipo 2 in circa il 46% dei casi a 1 anno e nel 36% dei casi a 2 anni[585]. Nei soggetti in stato di prediabete devono essere valutati anche altri fattori di rischio per ASCVD sia prima (al fine di incentivare il miglioramento) che dopo aver attuato le modifiche dello stile di vita[604].

4.8.1.2 Controllo glicemico

Lo studio UKPDS[587] ha sancito l'importanza del trattamento ipoglicemico intensivo ai fini di una riduzione del rischio di MCV nei pazienti con DM di nuova diagnosi, evidenziando il massimo beneficio con l'uso della metformina, tanto da essere tuttora considerata il trattamento di prima scelta nella

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

maggior parte dei pazienti diabetici. Tre studi si sono proposti di valutare se un controllo glicemico più stringente potesse determinare una maggiore riduzione degli eventi CV[559,588,593]. Tuttavia, è stato osservato un aumento inatteso della mortalità totale e da ASCVD nello studio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)[559] e una tendenza analoga nello studio VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)[593], sollevando preoccupazioni sull'appropriatezza di perseguire un controllo glicemico stringente, in particolare nei pazienti diabetici di età avanzata e in quelli con ASCVD nota. Alcune metanalisi successive basate sui dati derivati dagli studi più importanti in questo ambito hanno evidenziato una riduzione del rischio di IMA non fatale e di eventi coronarici, ma senza alcun impatto sull'incidenza di ictus e sulla mortalità totale[605,606]. 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 osservabili con una riduzione standard della colesterolemia o dei valori pressori. I valori target di HbA1c devono essere personalizzati sulla base delle caratteristiche e delle preferenze di ciascun paziente.

Quattro studi condotti in pazienti con DM e coesistente ASCVD o ad alto rischio hanno dimostrato la non inferiorità (cioè la sicurezza) ma non la superiorità degli inibitori della dipeptidil peptidasi-4 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 53)[608].

4.8.1.3 Benefici cardiovascolari delle nuove classi di farmaci antidiabetici

In alcuni recenti studi condotti con l'impiego di due classi di farmaci (inibitori di SGLT2 e GLP-1RA)[596,597,611], i cui risultati sono stati anche oggetto di una metanalisi sistematica (Figure 1-4 dell'Addenda online)[590,591], è stato osservato un beneficio CV indipendentemente dal controllo glicemico e, laddove valutato, dall'uso di metformina in condizioni basali.

Per quanto riguarda gli inibitori di SGLT2, tre studi hanno dimostrato gli effetti CV favorevoli di empagliflozin, canagliflozin e dapagliflozin[611-613] che, pur determinando una modesta riduzione degli eventi CV avversi maggiori (MACE) pari al 14% senza alcun evidente impatto sull'incidenza di ictus e di infarto miocardico, sono risultati associati ad una riduzione del rischio di ospedalizzazione per SC incidente/morte CV del 24% e dell'endpoint renale del 44%[590]. I benefici in termini di ridotta incidenza di MACE sono stati riscontrati unicamente nei pazienti con ASCVD al basale, mentre gli effetti positivi sui tassi di ospedalizzazione e sugli outcome renali si estendevano anche ai pazienti con DM di tipo 2 che presentavano fattori di rischio multipli. Di contro, in uno studio più recente che ha arruolato pazienti con ASCVD affetti da DM di tipo 2, ertugliflozin si è dimostrato non inferiore al placebo relativamente all'incidenza di MACE[614]. Non è quindi chiaro se tali risultati siano da ascrivere ad un effetto di classe. Quattro ulteriori studi sugli inibitori di SGLT2 hanno dimostrato il beneficio del trattamento con canagliflozin[598] e dapagliflozin[599] in pazienti con IRC [con benefici analoghi nei pazienti senza DM nel DAPA-CKD (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease)] e con dapagliflozin[600] ed empagliflozin[601] in pazienti con HFrEF, con analoghi benefici in entrambi gli studi nei pazienti senza DM di tipo 2.

Il particolare andamento dei risultati di questi studi (es. la rapida divergenza delle curve di ospedalizzazione per SC) lascia supporre che i benefici osservati con l'uso dagli inibitori di SGLT2 siano più che altro imputabili agli effetti emodinamici cardiorenali piuttosto che ad un'azione anti-aterosclerotica[600]. Ad esclusione delle infezioni genito-urinarie, i tassi di eventi avversi sono stati generalmente bassi (compresa la chetoacidosi diabetica). In uno studio è stato documentato un aumento del rischio di amputazioni e di fratture[612], che non è stato tuttavia riportato negli altri studi. Prima di prescrivere tali farmaci i pazienti devono essere adeguatamente informati sull'importanza di una corretta igiene genito-urinaria.

I GLP-1RA determinano una riduzione dei MACE e della mortalità CV e per tutte le cause di circa il 12%, con una riduzione del rischio di infarto miocardico di circa il 9% e di ictus del 16%[591]. È stata riportata anche una riduzione del rischio di SC del 9% e di un outcome renale composito del 17%. Tali risultati non possono essere imputabili ad un abbassamento dei valori glicemici, tanto che alle analisi per sottogruppi di diversi studi sugli inibitori di SGLT2 e sui GLP-1RA non è stata evidenziata alcuna correlazione tra questi benefici e l'uso della metformina[594-597]. La maggior parte dei trial sono stati condotti in pazienti con ASCVD accertata o in popolazioni costituite da un numero significativo di pazienti ad alto rischio di MCV, come nel caso dello studio REWIND (Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes)[615]. Gli effetti collaterali di questa classe di farmaci sono rappresentati principalmente da nausea e vomito, che si attenuano nel titolare gradualmente il dosaggio. Il rischio di ipoglicemia può essere ridotto abbassando il dosaggio delle sulfoniluree o dell'insulina.

I risultati ampiamente positivi di queste due classi di farmaci (inibitori di SGLT2 e GLP-1RA) hanno portato rapidamente ad un cambiamento degli algoritmi per il trattamento del DM, anche se con alcune differenze interpretative[602]. La maggior parte delle linee guida sul DM, comprese quelle riportate nel documento di consenso del 2020 dell'American Diabetes Association (ADA)/European Association for the Study of Diabetes (EASD)[592], raccomandano di utilizzare la metformina come trattamento di prima scelta, a differenza delle linee guida ESC del 2019[5] dove veniva raccomandato l'impiego degli inibitori di SGLT2 e dei GLP-1RA nei pazienti diabetici con MCV o ad alto rischio CV a prescindere dal trattamento con metformina, discrepanza che è stata anche oggetto di un commento[602]. Alcuni membri del writing group del documento di consenso dell'ADA/EASD e delle linee guida ESC hanno costituito insieme un panel di esperti che, nel sottolineare dapprima gli aspetti comuni dei rispettivi approcci, sono poi convenuti nel ritenere necessario che i soggetti con DM di tipo 2, MCV, SC o IRC siano appropriatamente trattati con un inibitore di SGLT2 o un GLP-1RA indipendentemente dalla terapia di base, dal controllo glicemico o dagli obiettivi di trattamento individualizzati[616]. La posizione dell'ESC è che la metformina rappresenta un'opzione terapeutica da prendere in considerazione ma non costituisce necessariamente il trattamento di prima linea per i pazienti con ASCVD o evidenza di TOD nei quali, in ogni caso, l'inizio della terapia con metformina non deve indurre a rinunciare o ritardare l'avvio della somministrazione basata sull'evidenza degli inibitori di SGLT2 o dei GLP-1RA. La valutazione mediante score di rischio unitamente ad un'a-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

nalisi di costo-efficacia può essere utile nello stabilire in quali pazienti senza ASCVD o senza evidenza di TOD raccomandare la terapia con queste nuove classi di farmaci. Oltre a quanto sopra indicato, per quanto riguarda i benefici, non vi è alcuna evidenza di una interazione con il sesso. Infine, i pazienti con DM di tipo 2 devono essere coinvolti nel processo decisionale dopo essere stati informati sui potenziali benefici ed effetti collaterali dei farmaci.

4.8.2 Diabete mellito di tipo 1

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 di poco inferiore nei soggetti con DM di tipo 1 di entrambi i sessi sottoposti a terapia anti-diabetica intensiva nei primi 6.5 anni rispetto a quelli trattati con terapia convenzionale[617]. Un obiettivo di HbA1c 6.5-7.5% (48-58 mmol/mol) sembra essere un buon compromesso per la cura a lungo termine.

Di recente è stato dimostrato che la metformina non ha alcun effetto nel rallentare la progressione dell'IMT carotideo nei soggetti con DM di tipo 1 ritenuti ad alto rischio di MCV[618] e, pertanto, il suo impiego non è raccomandato per questa indicazione nel contesto del DM di tipo 1. Gli inibitori di SGLT2 contribuiscono a migliorare il controllo metabolico nel DM di tipo 1 e in pazienti selezionati possono essere utilizzati a complemento della terapia insulinica.

4.9 Terapia antitrombotica

Raccomandazioni per la terapia antitrombotica

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
L'aspirina 75-100 mg/die è raccomandata per la prevenzione secondaria delle MCV[619].	I	A
Il clopidogrel 75 mg/die è raccomandato per la prevenzione secondaria in caso di intolleranza all'aspirina[620].	I	B
Il clopidogrel 75 mg/die può essere preso in considerazione nei pazienti con ASCVD accertata in alternativa all'aspirina[620,621].	IIb	A
L'uso concomitante di un inibitore di pompa protonica è raccomandato nei pazienti in trattamento con antiaggreganti piastrinici che sono ad alto rischio di sanguinamento gastrointestinale[622,623].	I	A
L'aspirina a basse dosi può essere presa in considerazione per la prevenzione primaria nei pazienti con DM a rischio alto o molto alto per MCV qualora non sussistano chiare controindicazioni[5,624,625].	IIb	A
La terapia antipiastrinica non è raccomandata nei soggetti a rischio CV moderato-basso in quanto aumenta il rischio di emorragie maggiori[624,626-630].	III	A

ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; CV, cardiovascolare; DM, diabete mellito; MCV, malattia cardiovascolare.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

4.9.1 Terapia antitrombotica nei soggetti senza malattia aterosclerotica

In una metanalisi del 2009 che ha incluso studi condotti in pazienti a basso rischio di MCV, il trattamento con aspirina ha determinato una riduzione del rischio di ASCVD del 12%, a fronte tuttavia di un eccesso significativo di sanguinamenti maggiori[619]. Tale andamento del rischio è risultato analogo nei due sessi[631]. Trial di prevenzione primaria condotti in era contemporanea hanno riportato un beneficio pressoché nullo nei pazienti senza ASCVD, evidenziando in maniera univoca un incremento del rischio emorragico[624,626,627]. In una metanalisi più aggiornata, il trattamento con aspirina non ha determinato una riduzione della mortalità per tutte le cause o CV, ma è risultato associato ad un rischio inferiore di infarto miocardico non fatale (RR 0.82) e ictus ischemico (RR 0.87)[628] a fronte di un rischio superiore di sanguinamenti maggiori (RR 1.50), intracranici (RR 1.32) e gastrointestinali maggiori (RR 1.52), specie nei soggetti anziani, senza differenze nel rischio di sanguinamenti potenzialmente fatali (RR 1.09). Altre recenti metanalisi sono giunte a conclusioni molto simili[629,630]. Nel complesso, quindi, l'aspirina non deve essere somministrata di routine nei pazienti senza ASCVD accertata, ma non è escluso che in alcuni pazienti ad alto o altissimo rischio di MCV i benefici possano essere superiori ai rischi[632,633]. In pazienti diabetici senza evidenza di ASCVD, lo studio ASCEND ha riportato una riduzione del rischio del 12% e un aumento significativo dei sanguinamenti maggiori, ma non delle emorragie fatali o intracraniche[624]. Una metanalisi di studi sul trattamento con aspirina in prevenzione primaria in pazienti diabetici ha riportato un "number needed to treat" di 95 per prevenire un evento ischemico maggiore in 5 anni[625]. Pertanto, come per i pazienti senza DM, l'aspirina può essere presa in considerazione in presenza di un rischio di MCV particolarmente elevato. Nello studio ASCEND solo un paziente su quattro era in trattamento con inibitori di pompa protonica, quando invece un loro utilizzo più esteso potrebbe verosimilmente contribuire ad amplificare il beneficio dell'aspirina in prevenzione primaria nei pazienti a più elevato rischio di malattia aterosclerotica.

Fino a quando non saranno disponibili ulteriori studi in soggetti apparentemente sani di età <70 anni a rischio di MCV alto (o molto alto), le decisioni dovranno essere prese caso per caso, tenendo conto del rischio sia ischemico che emorragico.

4.9.2 Terapia antitrombotica nei soggetti con malattia aterosclerotica accertata

Nei pazienti con malattia aterosclerotica accertata, il trattamento con aspirina è risultato associato ad una riduzione significativa degli eventi vascolari gravi, incluso l'ictus e gli eventi coronarici, e ad una riduzione della mortalità totale del 10%[619]. Questi benefici sono superiori al rischio di sanguinamenti.

Nei pazienti con pregresso infarto miocardico, ictus o LEAD, il clopidogrel si è dimostrato leggermente superiore all'aspirina nel ridurre il rischio di eventi ischemici, con un analogo profilo di sicurezza[620], e all'analisi per sottogruppi è risultato conferire un maggior beneficio nei pazienti con LEAD. In una metanalisi è stata riportata una riduzione del rischio clinicamente modesta con la monoterapia con inibitori del recettore $P2Y_{12}$ ("number needed to treat": 244), senza alcun effetto sulla mortalità per tutte le cause o vascolare e sul rischio di sanguinamenti maggiori[621]. Per maggiori indica-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

zioni sul trattamento antitrombotico negli specifici contesti di CAD, malattia cerebrovascolare e LEAD, comprese le possibili indicazioni alla duplice terapia antitrombotica nei pazienti con LEAD, si rimanda alla sezione 6.

4.9.3 Inibitori di pompa protonica

Gli inibitori di pompa protonica sono efficaci nel ridurre il rischio di emorragia gastrointestinale nei pazienti in trattamento con antiaggreganti piastrinici e possono rappresentare un'utile terapia complementare per migliorare la sicurezza[634,635]. Gli inibitori di pompa protonica che agiscono attraverso l'inibizione del CYP2C19 (omeprazolo ed esomeprazolo) possono attenuare la risposta farmacodinamica al clopidogrel e, per quanto questa interazione non sia stata dimostrata influire sul rischio di eventi ischemici, non è comunque raccomandata la co-somministrazione di omeprazolo o esomeprazolo con clopidogrel[622].

4.10 Terapia antinfiammatoria

Raccomandazione per la terapia antinfiammatoria

Raccomandazione	Classe[a]	Livello[b]
La colchicina a basse dosi (0.5 mg/die) può essere presa in considerazione per la prevenzione secondaria delle MCV, specie quando vi siano altri fattori di rischio non adeguatamente controllati o quando si verifichino eventi CV ricorrenti in corso di terapia ottimale[85,86].	IIb	A

CV, cardiovascolare; MCV, malattia cardiovascolare.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

Negli ultimi anni, il riconoscimento del ruolo dell'infiammazione nel processo aterosclerotico ha portato allo studio di diverse terapie antinfiammatorie. Il primo studio ad esaminare gli effetti di una riduzione dello stato infiammatorio senza intervenire sul profilo lipidico è stato il CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study), nel quale l'anticorpo monoclonale canakinumab ha fornito il razionale per la terapia antinfiammatoria nei pazienti ad alto rischio[636]. Questo particolare farmaco, tuttavia, non è stato ulteriormente sviluppato per questa indicazione a causa del rischio di infezioni fatali e dei costi elevati. Il metotrexato è stato il secondo farmaco antinfiammatorio valutato per questo scopo, ma non si è dimostrato efficace nel migliorare l'outcome CV[637].

Nel 2019, lo studio COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial) ha riportato una riduzione significativa (HR 0.77) degli outcome di MCV con colchicina a basso dosaggio (0.5 mg/die) in pazienti con recente IMA. Il più recente LoDoCo2 (Low-Dose Colchicine 2) ha confermato tali risultati in pazienti con CAD cronica (HR 0.69)[85], evidenziando tuttavia una tendenza verso un aumento della mortalità non CV, che richiederà ulteriori approfondimenti.

L'uso della colchicina nella pratica quotidiana resta ancora da definire in attesa che si rendano disponibili nuovi dati di studi clinici ed osservazionali. Tuttavia, i risultati incoraggianti legittimano a prendere in considerazione il trattamento con colchicina a basso dosaggio in pazienti selezionati ad alto rischio.

4.11 Programmi di prevenzione e riabilitazione cardiaca

Raccomandazioni per la riabilitazione cardiaca

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Nei pazienti che sono andati incontro ad eventi di ASCVD e/o sono stati sottoposti a rivascolarizzazione così come nei pazienti con SC (soprattutto se con HFrEF) è raccomandata la partecipazione a programmi di prevenzione e di EBCR multidisciplinari, esaustivi e strutturati condotti sotto supervisione al fine di migliorare l'outcome[638-642].	I	A
Devono essere presi in considerazione metodi per incrementare l'invio e l'adesione ai programmi di RC e preventivi (cioè suggerimenti elettronici o rimandi automatici, visite di indirizzamento e collegamento, follow-up strutturati da parte di operatori sanitari o infermieri e l'avvio tempestivo del programma dopo la dimissione)[643-646].	IIa	B
La RC domiciliare e gli interventi di telemedicina e mHealth possono essere presi in considerazione per favorire la partecipazione del paziente e l'aderenza a lungo termine a comportamenti salutari[647,648].	IIb	B

ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; EBCR, riabilitazione cardiaca basata sull'esercizio fisico; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; mHealth, assistenza sanitaria supportata da dispositivi mobili; RC, riabilitazione cardiaca; SC, scompenso cardiaco.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

La RC consiste in interventi multidisciplinari completi che non si limitano all'allenamento fisico e al counseling per favorire la pratica dell'attività fisica, ma comprendono anche l'educazione del paziente, le modifiche dei fattori di rischio, il counseling dietetico/nutrizionale e il supporto psicosociale e vocazionale[358]. I programmi riabilitativi e preventivi nei pazienti che sono andati incontro ad un evento di ASCVD o sono stati sottoposti a rivascolarizzazione sono efficaci nel ridurre le ospedalizzazioni per cause CV, il rischio di infarto miocardico, la mortalità CV e, in alcuni casi, la mortalità da ogni causa[638,640-642], nonché possono migliorare i sintomi di depressione/ansia[649]. Nei pazienti con SC cronico (soprattutto con HFrEF), la RC basata sull'esercizio fisico (EBCR) può portare ad una riduzione della mortalità per tutte le cause e delle ospedalizzazioni, migliorando anche la capacità di esercizio e la qualità di vita[639,650]. La RC è generalmente costo-efficace[651].

I trial clinici ed i registri hanno riportato risultati estremamente eterogenei, che si ripercuotono di conseguenza in maniera differente nelle linee guida nazionali, nelle normative e nei criteri di rimborsabilità[652,653]. Alcune recenti revisioni hanno fornito ai medici i requisiti minimi per una RC efficace nei pazienti post-SCA o sottoposti a bypass aortocoronarico:

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

- La RC è un intervento multidisciplinare completo[466,649,654,655]
- La RR deve essere eseguita sotto supervisione da parte di professionisti sanitari adeguatamente formati, incluso un cardiologo[649]
- La RC deve essere iniziata quanto prima possibile dopo l'evento CV[649]
- La EBCR comprende la combinazione di esercizio fisico aerobico e di resistenza, la cui prescrizione deve essere individualizzata sulla base dello screening pre-esercizio e del test da sforzo[656]
- La dose di EBCR (numero di settimane di allenamento x numero medio di sessioni/settimana x durata media di ogni sessione in minuti) deve essere superiore a 1000 unità[638]
- Le sessioni di EBCR devono essere più di 36[641]
- Durante la RC, in ciascun soggetto devono essere identificati e trattati tutti i fattori di rischio CV[642].

Di recente, l'Associazione Europea di Cardiologia Preventiva (EAPC) ha proposto degli standard minimi e ottimali per migliorare gli interventi di prevenzione secondaria mediante programmi di RC a livello europeo[657].

La prescrizione dell'esercizio fisico dovrebbe prevedere informazioni dettagliate sulla frequenza, intensità, durata e tipo di esercizio, che di fatto sono soggette a variabilità e discordanze[658]. Nell'ottica di ottimizzare l'esercizio fisico, l'EAPC ha quindi introdotto uno strumento di supporto decisionale digitale interattivo denominato EXPERT (EXercise Prescription in Everyday practice & Rehabilitation Training; https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/expert-tool)[659]. Nessuna componente dell'esercizio fisico costituisce un fattore predittivo significativo di mortalità, ma è solo l'aderenza all'intervento completo che determina un miglioramento dell'outcome[660].

Nonostante i benefici ampiamente dimostrati, i tassi di invio e partecipazione ai programmi riabilitativi e la loro implementazione restano bassi[653,660,661]. L'adozione sembra inferiore nelle donne, ma esistono una serie di altri fattori che influiscono sulla partecipazione e l'aderenza ad un programma riabilitativo, tra cui fattori intra- e interpersonali, clinici, logistici o correlati al sistema sanitario o al programma stesso[662]. La partecipazione è maggiore se i programmi sono svolti alla presenza di personale qualificato, così come l'aderenza è maggiore quando vengono attuati interventi in remoto (cioè domiciliari)[643]. I programmi coordinati da infermieri sono più efficaci[644-646]. I programmi riabilitativi domiciliari con o senza telemonitoraggio sembrano essere potenzialmente efficaci nell'incrementare la partecipazione dei pazienti e sembrano altrettanto efficaci di quelli effettuati presso un centro specialistico[647]. Gli interventi di telemedicina, che risultano più efficaci rispetto all'assenza di un qualsiasi intervento[648], possono essere eseguiti ad integrazione dei programmi di RC convenzionale. Inoltre, il rilascio dell'assistenza sanitaria mediante l'uso di applicazioni per smartphone (mHealth) può essere altrettanto efficace del programma riabilitativo tradizionale presso un centro specialistico, determinando un significativo miglioramento della qualità di vita correlata alla salute[663]. Queste nuove modalità di intervento possono aiutare il paziente a mantenere a lungo termine comportamenti salutari una volta terminato il programma riabilitativo[664].

5. POLITICHE DI INTERVENTO A LIVELLO DI POPOLAZIONE

Raccomandazioni per le politiche di intervento a livello di popolazione

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b,c]
Le politiche e gli interventi a livello di popolazione volti a contrastare l'***inattività fisica***, un'***alimentazione non salutare,*** l'***abitudine al fumo*** e l'***uso di altri prodotti del tabacco*** e il ***consumo di alcool*** mediante normative e restrizioni governative, media, iniziative educazionali, incentivi economici, nelle scuole, nei luoghi di lavoro e a livello della comunità seguono differenti livelli di raccomandazione (vedi le relative tabelle nella sezione 5 dell'Addenda online).		
Si raccomanda di implementare misure volte a ridurre l'inquinamento atmosferico, ivi inclusa la riduzione dell'emissione di particolato e di inquinanti gassosi, dell'uso di carburanti fossili e limitare le emissioni di anidride carbonica al fine di ridurre la morbilità e la mortalità correlate alle MCV.	I	C

MCV, malattia cardiovascolare.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.
[c]Il livello di evidenza è meno applicabile agli interventi normativi in quanto il tipo di evidenza empirica è estremamente variabile fra i vari approcci proposti.

5.1 Approccio a livello di popolazione per la prevenzione delle malattie cardiovascolari

L'approccio a livello di popolazione per la prevenzione delle MCV si fonda sull'attuazione di estesi interventi di salute pubblica mirati all'adozione di uno stile di vita sano e alla promozione del monitoraggio delle MCV, allo scopo di modificare il rischio attribuibile di popolazione. Tali interventi si basano sul paradosso della prevenzione descritto da Geoffrey Rose nel 1981[665]. Il rischio attribuibile di popolazione dipende dal RR e dalla prevalenza di un determinato fattore di rischio nella popolazione generale. Se la prevalenza di un fattore con un RR significativo è bassa, allora il rischio attribuibile di popolazione sarà modesto, se invece un fattore con un RR di scarso impatto è comune, il rischio attribuibile di popolazione sarà elevato. Secondo tale approccio ispirato al paradigma di Geoffrey Rose[665,666], piccole variazioni del rischio di malattia nell'intera popolazione si traducono invariabilmente in una maggiore riduzione del carico di malattia rispetto ad ampie variazioni nei soli soggetti ad alto rischio[667,668]. In altre parole, molte persone esposte a un rischio minimo possono generare più malattie che poche esposte a un rischio sostanziale. Questo approccio esteso alla popolazione generale – a differenza delle strategie mirate ai soggetti ad alto rischio – presenta enormi vantaggi a livello di popolazione ma talvolta solo un modesto beneficio a livello individuale in quanto interessa la salute CV di un numero ben più elevato di soggetti nell'arco di tutta la vita. È importante sottolineare le due strategie di prevenzione, quella a livello di popolazione e quella mirata ai soggetti ad alto rischio, non si escludono a vicenda, ma al contrario devono assolutamente coesistere.

La prevalenza delle condizioni ad alto rischio e i tassi di incidenza delle MCV variano da un paese all'altro. Per molte di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

esse si conoscono le cause sottostanti che sono spesso strettamente correlate alle abitudini dietetiche, all'attività fisica, all'abitudine al fumo, al consumo di alcool, all'attività lavorativa, alla deprivazione sociale e all'ambiente. L'approccio a livello di popolazione per la prevenzione delle MCV ha come obiettivo quello di tenere sotto controllo i determinanti sottostanti della salute CV in modo da ridurne i tassi di incidenza nella popolazione. L'approccio di popolazione può portare numerosi benefici, come la riduzione del divario nelle disuguaglianze di salute, la prevenzione di altre condizioni come il cancro, le malattie polmonari e il DM di tipo 2, traducendosi in un minor dispendio delle risorse economiche grazie agli eventi CV evitati e in una diminuzione dei casi di pensionamento anticipato per problemi 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 suggerimenti in merito agli interventi che si sono dimostrati maggiormente efficaci nel ridurre il rischio di MCV a livello di popolazione, nel migliorare la salute CV e nell'incentivare scelte salutari a livello comunitario, regionale e mondiale. I sistemi sanitari da soli non possono risolvere le sfide della salute ma è necessario il supporto politico e, in quest'ottica, l'OMS si è fatta promotrice delle Conferenze Mondiali sulla Promozione della Salute fin dal 1990.

5.2 Interventi mirati a specifici fattori di rischio a livello di popolazione

Gli interventi a livello di popolazione sono mirati a creare degli ambienti salutari nella comunità, a modificare alcuni determinanti sociali della salute e ad incentivare i cambiamenti del comportamento individuale, evitando l'esposizione ai fattori di rischio. Fra i determinanti sociali della salute si annoverano le condizioni socioeconomiche (livello di istruzione, attività lavorativa e reddito), le disuguaglianze nell'accesso al benessere, la progettazione degli spazi urbani e dei quartieri e le reti sociali. I professionisti sanitari rivestono un ruolo fondamentale nel farsi promotori degli interventi basati sull'evidenza a livello di popolazione. Se si modifica il contesto generale, questo farà sì che le decisioni salutari siano prese di default in intere popolazioni (di tutte le età e, in particolare, in quelle più vulnerabili). Il compito delle autorità locali e nazionali risiede nel creare ambienti sociali che favoriscano scelte di default più sane, tenendo conto del livello di "health lieteracy"[669,670]. Le evidenze che vengono presentate qui scaturiscono da recenti revisioni esaustive e da singoli studi, in quando difficilmente si può fare riferimento ad un RCT per valutare gli interventi a livello di popolazione (a differenza di quelli a livello individuale)[671,672]. L'importanza delle malattie cardiache nelle donne è ormai nota e le differenze di genere nella prevenzione delle MCV hanno portato a diverse campagne di sensibilizzazione nell'ottica di ridurre le disparità tra i sessi nella ricerca e nell'assistenza clinica. Nell'interpretare questa sezione, è importante tenere presente che spesso esistono interessi personali che possono influire sulle decisioni politiche relative alla promozione della salute.

Nel materiale supplementare attinente a questa sezione sono riportate le evidenze sulle strategie a livello di popolazione che riguardano interventi su specifici fattori di rischio come l'attività fisica (sezione 5.2.1), l'alimentazione (sezione 5.2.2), l'abitudine al fumo e l'uso di altri prodotti del tabacco (sezione 5.2.3) e il consumo di alcool (sezione 5.2.4). Le modifiche dello stile di vita a livello di popolazione richiedono tempo, possono essere costose e devono essere mantenute nel tempo. Inoltre, i benefici possono tardare a manifestarsi; ciononostante permangono a lungo termine e migliorano la qualità di vita correlata alla salute e il benessere.

5.2.1 Attività fisica

Si rimanda alla sezione 3.1 dell'Addenda online.

5.2.2 Alimentazione

Si rimanda alla sezione 3.2 dell'Addenda online.

5.2.3 Abitudine al fumo e uso di altri prodotti del tabacco

Si rimanda alla sezione 3.3 dell'Addenda online.

5.2.4 Consumo di alcool

Si rimanda alla sezione 3.4 dell'Addenda online.

5.3 Ambiente, inquinamento atmosferico e cambiamento climatico

L'inquinamento atmosferico aumenta la mortalità e la morbilità, più specificatamente aumenta il rischio di malattie respiratorie e CV, in particolar modo di CAD, SC, aritmie e arresto cardiaco, malattie cerebrovascolari e tromboembolia venosa[158,673,674]. Si stima che l'inquinamento atmosferico sia responsabile di una perdita di aspettativa di vita pari a 2.9 anni, con un eccesso di 8.8 milioni di decessi ogni anno nel mondo[159]. L'inquinamento atmosferico è correlato con le MCV verosimilmente tramite meccanismi che predispongono allo sviluppo di aterosclerosi, infiammazione, trombosi, disfunzione vascolare sistemica, fibrosi miocardica, cambiamenti epigenetici e interazioni con i classici fattori di rischio[158].

Le maggiori fonti 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. I principali componenti dell'inquinamento dell'aria "outdoor" includono il particolato atmosferico [PM; costituito da particelle grossolane di diametro 2.5-10 μm, particelle fini (<2.5 μm; $PM_{2.5}$) o ultrafini (<0.1 μm)] e gli inquinanti gassosi quali ozono, diossido di azoto, composti organici volatili, monossido di carbonio e diossido di zolfo, prodotti prevalentemente dalla combustione di combustibili fossili[158,675]. Un terzo della popolazione europea che vive in aree urbane è esposta a livelli di inquinamento che superano gli standard EU di qualità dell'aria. 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.

Anche l'inquinamento dell'aria "indoor" e l'esposizione al rumore hanno la loro rilevanza. L'inquinamento domestico, come quello derivante dalla combustione di biomasse, è responsabile di oltre 3 milioni di decessi nel mondo[38]. L'OMS ha stimato che il 30% della popolazione europea è esposta a livelli notturni di rumore che superano i 55 dB[161], che si associano ad un rischio più elevato di ipertensione, arteriosclerosi, CAD, mortalità CV e ictus. È da sottolineare, tuttavia, che i tentativi compiuti ad oggi per ridurre l'esposizione al rumore non hanno ancora dimostrato avere un effetto benefico sulla salute[161].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

È ormai noto che anche l'esposizione all'inquinamento del suolo e dell'acqua contribuiscono allo sviluppo di CAD[157] e si rendono quindi necessari interventi volti a contrastare questo tipo di inquinamento, comprese le normative per gli stabilimenti industriali e il controllo delle acque potabili[157].

Le organizzazioni dei pazienti e gli operatori sanitari rivestono un ruolo essenziale nell'appoggiare iniziative educazionali e politiche. È altresì importante reperire informazioni sulle eventuali ripercussioni dei picchi di smog nei pazienti. Gli incentivi economici, come una riduzione della tassazione sulle macchine elettriche o ibride, possono contribuire a migliorare la qualità dell'aria, così come gli incentivi a favore dell'uso del trasporto pubblico. Devono essere sollecitati progetti che prevedano la costruzione di nuovi edifici e nuove scuole in aeree distanti dalle autostrade e dai centri industriali inquinanti.

Deve anche essere appoggiato il programma "Aria pulita", che si prefigge di promuovere la riduzione delle emissioni di particelle inquinanti, incoraggiando l'uso del trasporto pubblico. L'urgenza con la quale bisognerebbe accettare ciò che apparentemente può sembrare "una rinuncia al comfort" per un beneficio sulla salute di ritorno non immediato e gli elevati costi momentanei per la riorganizzazione di interi settori dell'industria, rimangono probabilmente uno dei maggiori dilemmi dell'approccio a livello di popolazione. Un esempio di piano strategico è dato dalle normative dello European Green Deal, con cui l'Unione Europea mira a conseguire la neutralità climatica entro il 2050.

5.3.1 Cambiamento climatico

I cambiamenti climatici derivanti dall'uso crescente di combustibili fossili, la principale fonte di inquinamento atmosferico e di emissioni di gas "a effetto serra", rappresentano uno dei maggiori problemi di sanità pubblica e dell'ambiente. Al fine di limitare gli effetti dell'inquinamento atmosferico e del cambiamento climatico è sempre più urgente che vengano adottate misure sociali in grado di ridurre l'uso di tali combustibili e di favorire il passaggio a fonti rinnovabili[676]. L'impatto dell'alimentazione, in particolare le filiere della carne non sostenibili a lungo termine, così come l'impatto di uno stile di vita sedentario sulle variabili che influenzano il clima, dovrà essere affrontato anche dai decisori politici.

6. GESTIONE DEL RISCHIO DI SPECIFICHE MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Questa sezione è dedicata alla prevenzione delle MCV in particolari contesti clinici. Un numero significativo di pazienti presentano già queste comorbilità che li pone automaticamente a rischio più elevato. I principi generali per le modifiche dello stile di vita e per il trattamento dei fattori di rischio maggiori sono riportati nella sezione 4, mentre qui vengono descritti solo gli aspetti relativi a specifiche patologie.

6.1 Malattia coronarica

Il trattamento nella fase acuta delle sindromi coronariche è discusso in dettaglio in altre linee guida pubblicate di recente[677-680].

Per quanto riguarda la terapia antitrombotica, il trattamento standard post-SCA è costituito dalla duplice terapia antiaggregante piastrinica (DAPT) per 12 mesi, preferibilmente con prasugrel o ticagrelor[681-683]. Esistono dati contrastanti se prasugrel sia preferibile a ticagrelor[684,685]. Una DAPT di breve durata di 6 mesi dopo SCA non è generalmente indicata[686], ma può essere presa in considerazione in pazienti selezionati ad alto rischio emorragico.

Nei pazienti con sindromi coronariche croniche (SCC) sottoposti a PCI elettiva, la durata standard della DAPT è di 6 mesi, ma può essere valutata l'opportunità di ridurla a 1-3 mesi qualora sussista un elevato rischio emorragico[622]. Il clopidogrel è l'inibitore del recettore $P2Y_{12}$ da prediligere, ma nel caso di interventi complessi possono essere presi in considerazione anche prasugrel e ticagrelor[622].

Una DAPT prolungata (>12 mesi) dopo PCI per SCA o SCC rappresenta un'opzione per i pazienti che tollerano bene il trattamento e che presentano caratteristiche di elevato rischio ischemico[687,688]. Nei pazienti con CAD stabile, la duplice terapia antitrombotica con rivaroxaban a basse dosi (2.5 mg bid) e aspirina ha determinato un miglioramento dell'outcome CV a fronte tuttavia di una maggiore incidenza di sanguinamenti maggiori rispetto alla sola aspirina[83].

Sulla base di quanto riportato sopra e in accordo con le linee guida sulle SCC[622], l'aggiunta di un secondo farmaco antitrombotico (inibitore del recettore $P2Y_{12}$ o rivaroxaban a basse dosi) all'aspirina per la prevenzione secondaria a lungo termine deve essere presa in considerazione nei pazienti ad alto rischio ischemico che non presentano un elevato rischio emorragico. Può eventualmente essere presa in considerazione anche nei pazienti a rischio ischemico moderato che non presentano un elevato rischio emorragico, anche se i benefici sono inferiori[622]. Per maggiori dettagli sulle opzioni di trattamento antitrombotico si rimanda alle linee guida ESC sulla gestione delle SCC[622].

Il trattamento delle dislipidemie e dell'ipertensione nei pazienti con CAD è discusso rispettivamente nelle sezioni 4.6 e 4.7. Per gli ACE-inibitori (o gli ARB) ed i beta-bloccanti, vedere anche le linee guida ESC 2019 sulla gestione delle SCC[622].

Raccomandazioni per i pazienti con malattia coronarica

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
L'aspirina 75-100 mg/die è raccomandata nei pazienti con pregresso infarto miocardico o sottoposti a rivascolarizzazione[619].	I	A
L'aspirina 75-100 mg/die può essere presa in considerazione nei pazienti senza storia di infarto miocardico o rivascolarizzazione ma con evidenza di CAD ai test di imaging[622].	IIb	C
Nei pazienti con SCA è raccomandata la DAPT per 12 mesi con aspirina e un inibitore del recettore $P2Y_{12}$, a meno che non sussistano controindicazioni come un eccessivo rischio emorragico[681-683].	I	A
Nei pazienti con SCC sottoposti a stenting coronarico, indipendentemente dal tipo di stent utilizzato, è raccomandata la DAPT per 6 mesi con aspirina e clopidogrel 75 mg/die, a meno che non sia indicata una durata più breve (1-3 mesi) in ragione del rischio o del verificarsi di eventi emorragici potenzialmente fatali[622].	I	A

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Nei pazienti ad alto rischio di eventi ischemici che non presentano un elevato rischio emorragico deve essere presa in considerazione l'aggiunta di un secondo farmaco antitrombotico all'aspirina (un inibitore del recettore $P2Y_{12}$ o rivaroxaban a basse dosi) per la prevenzione secondaria a lungo termine[83,622,687-689].	IIa	A
Nei pazienti a rischio moderato di eventi ischemici che non presentano un elevato rischio emorragico può essere presa in considerazione l'aggiunta di un secondo farmaco antitrombotico all'aspirina per la prevenzione secondaria a lungo termine[83,622,687-689].	IIb	A
Gli ACE-inibitori (o gli ARB) sono raccomandati nei pazienti con indicazione al loro impiego per altre condizioni (es. SC, ipertensione o DM)[622].	I	A
I beta-bloccanti sono raccomandati nei pazienti con disfunzione VS o SC sistolico[622].	I	A
Nei pazienti con ASCVD accertata è raccomandata una terapia ipolipemizzante volta a conseguire valori di C-LDL <1.4 mmol/l (55 mg/dl) e una riduzione ≥50% rispetto ai valori basali.	I	A

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; CAD, malattia coronarica; C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; DAPT, duplice terapia antiaggregante piastrinica; DM, diabete mellito; SC, scompenso cardiaco; SCA, sindrome coronarica acuta; SCC, sindrome coronarica cronica; VS, ventricolare sinistra.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

6.2 Scompenso cardiaco

Il trattamento dello SC ha come obiettivo quello di ridurre la mortalità e i tassi di ospedalizzazione e di migliorare la qualità di vita[690]. In quest'ottica è fondamentale un programma di gestione multidisciplinare con follow-up strutturato che preveda l'educazione del paziente, l'ottimizzazione della terapia medica, l'uso dei servizi di telemedicina, le modifiche dello stile di vita, il supporto psicosociale e un miglior accesso alle cure[691-694].

Il trattamento dei fattori di rischio per MCV è grosso modo simile a quello dei pazienti senza SC, con la differenza che nei pazienti con SC bassi livelli di colesterolo[695,696] e un basso peso corporeo sono associati a una mortalità più elevata[697,698] e, quindi, la terapia ipolipemizzante non è raccomandata in questa popolazione a meno che non sussista una chiara indicazione al suo utilizzo[3]. Un calo ponderale involontario si associa ad una prognosi sfavorevole indipendentemente dal BMI basale, mentre gli effetti di un calo ponderale intenzionale sono ancora da chiarire.

Al contrario, l'allenamento fisico regolare (in particolare la combinazione di esercizio fisico aerobico e di resistenza) migliora le condizioni cliniche in tutti i pazienti con SC[650,699,700] e migliora il burden di MCV e la prognosi dei pazienti con HFrEF[700,701].

Si raccomanda di sottoporre a screening i pazienti con SC per rilevare eventuali comorbilità CV e non CV, quali CAD, ipertensione, dislipidemie, DM, obesità, cachessia e sarcopenia,

Raccomandazioni per il trattamento farmacologico e non farmacologico dai comprovati benefici sull'outcome clinico, inclusa la morbilità e la mortalità cardiovascolare, nei pazienti sintomatici (in classe NYHA II-IV) con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ridotta (FEVS <40%)

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Si raccomanda di inserire i pazienti con SC in un programma completo di RC per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità[c691-694].	I	A
Nei pazienti sintomatici stabili con HFrEF si raccomanda la EBCR per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC[700,701].	I	A
Si raccomanda di sottoporre a screening i pazienti con SC per identificare e, laddove siano disponibili trattamenti sicuri ed efficaci, trattare le comorbilità CV e non CV non solo per alleviare i sintomi ma anche per migliorare la prognosi[c].	I	A
Gli ACE-inibitori, in aggiunta ai beta-bloccanti e agli MRA, sono raccomandati nei pazienti sintomatici con HFrEF per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità[702-705].	I	A
I beta-bloccanti, in aggiunta agli ACE-inibitori (o ARNI) e agli MRA, sono raccomandati nei pazienti stabili con HFrEF sintomatico per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità[711-717].	I	A
Gli MRA sono raccomandati nei pazienti con HFrEF già in trattamento con ACE-inibitori (o ARNI) e beta-bloccanti per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità[718,719].	I	A
Sacubitril/valsartan è raccomandato in sostituzione dell'ACE-inibitore nei pazienti con HFrEF per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità[707,730].	I	B
Gli ARB sono raccomandati per ridurre il rischio ospedalizzazione per SC e la mortalità CV nei pazienti sintomatici con HFrEF che sono intolleranti agli ACE-inibitori e/o ARNI (in questi pazienti devono essere somministrati anche un beta-bloccante e un MRA)[706].	I	B
Dapagliflozin ed empagliflozin, in aggiunta alla terapia ottimale con ACE-inibitori (o ARNI), beta-bloccanti e MRA, sono raccomandati nei pazienti con HFrEF per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità[600,601,730].	I	A
Il vericiguat può essere preso in considerazione per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SCe la mortalità CV nei pazienti sintomatici con HFrEF con aggravamento dello SC nonostante terapia con ACE-inibitori (o ARNI), beta-bloccanti e MRA[722].	IIb	B
I diuretici sono raccomandati per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC nei pazienti con HFrEF che presentano segni e/o sintomi di congestione[723,724].	I	C

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
L'ivabradina deve essere presa in considerazione per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità CV nei pazienti sintomatici con FEVS ≤35%, in ritmo sinusale e con una frequenza cardiaca a riposo ≥70 b/min nonostante terapia con beta-bloccanti alle dosi basate sull'evidenza (o alle massime dosi tollerate al di sotto di queste), ACE-inibitori (o ARNI) e MRA[725].	IIa	B
L'ivabradina deve essere presa inconsiderazione per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità CV nei pazienti sintomatici con FEVS ≤35%, in ritmo sinusale e con una frequenza cardiaca a riposo ≥70 b/min che presentano controindicazioni o intolleranza ai beta-bloccanti. In questi pazienti devono essere somministrati anche un ACE-inibitore (o ARNI) e un MRA[726].	IIa	C
L'idralazina e l'isosorbide dinitrato devono essere presi in considerazione per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità nei pazienti autoidentificatisi di etnia nera con FEVS ≤35% o con FEVS <45% e concomitante dilatazione VS in classe NYHA III-IV nonostante terapia con ACE-inibitore (o ARNI), beta-bloccanti e MRA[731].	IIa	B
L'idralazina e l'isosorbide dinitrato possono essere presi in considerazione per ridurre la mortalità nei pazienti sintomatici con HFrEF che presentano intolleranza (o controindicazioni) agli ACE-inibitori, ARB e ARNI[728].	IIb	B
La digossina può essere presa in considerazione per ridurre il rischio di ospedalizzazione (sia per ogni causa che per SC) nei pazienti in ritmo sinusale con HFrEF sintomatico nonostante terapia con ACE-inibitori (o ARNI), beta-bloccanti e MRA[729].	IIb	B

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; ARNI, inibitore del recettore dell'angiotensina e della neprilisina; CV, cardiovascolare; EBCR, riabilitazione cardiaca basata sull'esercizio fisico; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; MRA, antagonista del recettore dei mineralcorticoidi; NYHA, New York Heart Association; RC, riabilitazione cardiaca; SC, scompenso cardiaco; VS, ventricolare sinistra.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.
[c]Si riferisce a tutti i pazienti indipendentemente dai valori di FEVS.
Per quanto riguarda le indicazioni all'impianto di defibrillatore e alla terapia di resincronizzazione cardiaca si rimanda alla voce[690].

disfunzione tiroidea, IRC, anemia, carenza marziale e apnee notturne[690], che, se presenti, devono essere trattate[690].

Nei pazienti con HFrEF sintomatico, gli antagonisti neurormonali [ACE-inibitori[702-705], ARB[706], inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina (ARNI)[707-710] beta-bloccanti[711-717] e antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA)[718,719]] si sono dimostrati efficaci nel migliorare la sopravvivenza e ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC[690] e di eventi CV[702-719]. È importante titolare la terapia alle dosi massime tollerate, che possono differire tra uomini e donne, in particolare dopo recente ospedalizzazione per SC[690,720,721].

Gli inibitori di SGLT2 (dapagliflozin ed empagliflozin), in aggiunta alla terapia di inibizione neuro-ormonale, riducono il rischio di morte CV e di aggravamento dello SC nei pazienti con HFrEF sintomatico, associato o meno a DM[600,601], e sono raccomandati in tutti i pazienti con HFrEF sintomatico già in trattamento con ACE-inibitori (o ARNI), beta-bloccanti e MRA.

Recentemente, uno stimolatore orale della guanilato ciclasi solubile (vericiguat), co-somministrato alla terapia standard con antagonisti neuro-ormonali in pazienti sintomatici con HFrEF con recente ospedalizzazione per SC, ha determinato una riduzione dell'endpoint composito di morte da ogni causa o ospedalizzazione per SC[722].

Altri farmaci conferiscono ulteriori benefici di moderata entità in pazienti selezionati con HFrEF sintomatico. I diuretici[723,724], l'ivabradina[725,726] e l'idralazina[727,728] ed eventualmente anche la digossina[729] devono essere presi in considerazione come terapia complementare in determinati pazienti con HFrEF sintomatico. Alcuni di questi trattamenti riducono la morbilità CV e la mortalità CV (es. ivabradina).

Inoltre, in pazienti selezionati con HFrEF sintomatico, c'è l'indicazione sia all'impianto di defibrillatore al per ridurre il rischio di morte improvvisa e la mortalità per tutte le cause, sia alla terapia di risincronizzazione cardiaca per ridurre la morbilità e la mortalità (per i dettagli si rimanda alle linee guida 2021 sullo SC)[690].

6.3 Malattie cerebrovascolari

Gli interventi nei pazienti con malattia cerebrovascolare variano a seconda de tipo di evento, se ischemico o emorragico[732,733]. Gli eventi ischemici sono prevalentemente dovuti ad aterotrombosi, embolia cardiaca o malattia dei piccoli vasi[734], laddove meccanismi sottostanti diversi (es. dissezione arteriosa, forame ovale pervio, trombofilia, malattie ereditarie) sono relativamente rari. L'emorragia intracerebrale è generalmente causata da angiopatia ipertensiva e/o angiopatia amiloide cerebrale[735]. Improvvise elevazioni dei valori pressori, l'uso di anticoagulanti o malattie che compromettono la coagulazione possono aumentare il rischio di eventi emorragici[733,735].

Nei pazienti con ictus ischemico o TIA, la terapia antitrombotica previene ulteriormente l'occorrenza di eventi vascolari. In caso di ischemia cardioembolica, in gran parte dovuta alla FA, è necessario iniziare la terapia anticoagulante (vedi sezioni 3.4.3 e 6.6)[736-742], mentre per gli episodi a patogenesi non cardioembolica è raccomandata la terapia antiaggregante piastrinica[19,620,743-753].

Nel contesto dell'ictus ischemico non cardioembolico, l'aspirina è il farmaco antitrombotico che è stato maggiormente oggetto di studio. L'aspirina alla dose di 75-150 mg/die è efficace nel ridurre le recidive di ictus ischemico e gli eventi vascolari gravi[619,743]. Il clopidogrel ha un'efficacia leggermente superiore rispetto all'aspirina[620]. Nei pazienti con ictus ischemico o TIA e stenosi carotidea omolaterale, il ticagrelor in associazione all'aspirina rispetto alla sola aspirina ha determinato una riduzione del rischio di ictus o di morte a 30 giorni, senza comportare un aumento del rischio di sanguinamenti gravi[754]. L'aggiunta di aspirina a clopidogrel è risultata associata a una riduzione non significativa degli eventi vascolari maggiori e ad un aumento del rischio emorragico a lungo ter-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

mine[747-749]. Tuttavia, nei pazienti con ictus ischemico minore o TIA, una DAPT di breve durata con aspirina e clopidogrel ha effetti favorevoli[750,751]. Allo stesso modo, nei pazienti con ictus ischemico lieve-moderato o TIA non sottoposti a trombolisi o trombectomia, la combinazione di ticagrelor con aspirina rispetto alla sola aspirina ha determinato una riduzione del rischio di ictus o morte a 30 giorni, a fronte tuttavia di nessun miglioramento nell'incidenza di disabilità e di un aumento dei sanguinamenti gravi[755]. Anche la DAPT con dipiridamolo più aspirina si è dimostrata superiore rispetto alla terapia con sola aspirina[744], ma nei pazienti con ictus ischemico il dipiridamolo in associazione ad aspirina rispetto al clopidogrel da solo ha comportato tassi simili di ictus ricorrente, incluso l'ictus emorragico[745], ma una maggiore incidenza di sanguinamenti maggiori. Nei pazienti con ictus ischemico non cardioembolico, gli antagonisti orali della vitamina K non si sono dimostrati superiori all'aspirina e hanno comportato un rischio emorragico più elevato[752,753]. In assenza di una causa certa di ischemia e di una potenziale fonte cardioembolica identificabile (ad es. ictus embolico di origine indeterminata), né dabigatran né rivaroxaban sono risultati più efficaci dell'aspirina[756,757].

Raccomandazioni per i pazienti con malattia cerebrovascolare

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Nei pazienti con eventi cerebrovascolari si raccomanda un'appropriata terapia farmacologica oltre alle modifiche dello stile di vita[732,733,741].	I	A
Nei pazienti con ictus ischemico o TIA si raccomanda la terapia antitrombotica preventiva; la scelta del farmaco antitrombotico dipende dal meccanismo dell'evento. Nei pazienti con ictus ischemico non cardioembolico o TIA è raccomandata la terapia antiaggregante piastrinica, mentre nei pazienti con ictus ischemico cardioembolico o TIA è raccomandata la terapia anticoagulante[732,741].	I	A
Nei pazienti con ictus ischemico non cardioembolico o TIA è raccomandata la terapia preventiva con aspirina da sola o in associazione a dipiridamolo, o con solo clopidogrel[620,743-745].	I	A
Nei pazienti con ictus ischemico minore[c] o TIA deve essere presa in considerazione la DAPT con aspirina e clopidogrel o con aspirina e ticagrelor per 3 settimane dopo l'evento acuto[750,751,755].	IIa	A
Nei pazienti con ictus o TIA che presentano valori di PA ≥140/90 mmHg è raccomandata la terapia antipertensiva[757,766].	I	A

DAPT, duplice terapia antiaggregante piastrinica; PA, pressione arteriosa; TIA, attacco ischemico transitorio.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.
[c]Sulla base della National Institutes of Health Stroke Scale, l'ictus ischemico minore è definito da uno score ≤3 o ≤5 a seconda degli studi.

Le raccomandazioni per il trattamento antipertensivo e ipolipemizzante sono sostanzialmente simili alle raccomandazioni generali riportate nelle sezioni 4.6 e 4.7.4. Nei pazienti con malattia cerebrovascolare ischemica o emorragica con valori di PA ≥140/90 mmHg, il trattamento antipertensivo si associa ad una riduzione del rischio di ictus ricorrente[758,759]. In questa categoria di pazienti non è chiaro quali siano i target pressori e il regime farmacologico ottimali[760]. La maggior parte delle evidenze disponibili riguardano il trattamento con ACE-inibitori, ARB e diuretici. La presenza di comorbilità può guidare la scelta dell'agente antipertensivo. Nei pazienti con ictus lacunare recente devono essere conseguiti valori target di PAS <130 mmHg[761].

Nei pazienti con ictus (ischemico o emorragico) o TIA e livelli di C-LDL 100-190 mg/dl, il trattamento con atorvastatina 80 mg/die è risultato associato ad una riduzione dell'incidenza complessiva di ictus e di eventi CV[762]. I dati di un recente studio depongono per livelli target di C-LDL <1.8 mmol/l (70 mg/dl)[508].

La presenza di lesioni cerebrovascolari (es. iperintensità della sostanza bianca, lesioni lacunari, ischemia non lacunare) in assenza di storia pregressa di ictus è un riscontro relativamente frequente alle indagini di neuroimaging, soprattutto nei pazienti anziani. La malattia cerebrovascolare silente è un marcatore di aumentato rischio di ictus[763,764] L'ipertensione arteriosa, il DM e il fumo di sigaretta contribuiscono allo sviluppo di queste lesioni e devono essere prese le necessarie misure correttive. Non ci sono studi che abbiano valutato l'opzione di trattamento ottimale nell'ischemia cerebrale silente[765].

6.4 Arteriopatia degli arti inferiori

La LEAD sintomatica o asintomatica (ABI ≤0.90) è associata a un tasso doppio a 10 anni di eventi coronarici, mortalità CV e mortalità totale[125]. A 5 anni dalla diagnosi di LEAD, il 20% dei pazienti sviluppa IMA o ictus e la mortalità è del 10-15%[767].

In tutti i pazienti affetti da LEAD devono essere attuate le modifiche dello stile di vita e deve essere instaurata la terapia farmacologica. La cessazione del fumo si associa ad un aumento della distanza del cammino percorsa e ad una riduzione del rischio di amputazioni[2]. Nei pazienti con DM, il controllo glicemico migliora l'outcome a livello degli arti[768]. Il trattamento con statine conferisce un beneficio limitato in termini di distanza del cammino percorsa ma riducono il rischio di lesioni agli arti[769,770]. Anche la terapia di combinazione con statina ed ezetimibe[771] o un inibitore di PCSK9 ha effetti favorevoli[772].

Gli antiaggreganti piastrinici sono utilizzati per la prevenzione sia degli eventi CV in generale sia degli eventi correlati alla patologia degli arti, ma non è ancora chiaro quale sia la strategia antiaggregante ottimale[773]. Allo stato attuale la DAPT della durata di almeno 1 mese è raccomandata unicamente post-intervento (indipendentemente dal tipo di stent utilizzato).

Nello studio COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies), rivaroxaban a basse dosi in aggiunta ad aspirina in pazienti con MCV con un ABI <0.90 ha determinato una riduzione non solo degli eventi di ASCVD ma anche degli eventi avversi maggiori agli arti, compreso il rischio di amputazione (HR 0.54), a fronte tuttavia di una più elevata incidenza di sanguinamenti maggiori[774]. Questi risultati, unitamente agli altri effetti favorevoli di rivaroxaban rispetto alla monoterapia con aspirina, depongono

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

per un beneficio degli anticoagulanti nella LEAD, anche se sono necessari ulteriori studi a riguardo. Maggiori dettagli sulla terapia antitrombotica ottimale sono riportati nelle linee guida ESC/Società Europea di Chirurgia Vascolare (ESVS) del 2017[775]. È da sottolineare che la terapia antiaggregante piastrinica non è raccomandata nei pazienti con LEAD asintomatica isolata (es. ABI basso)[775].

Le raccomandazioni per il trattamento antipertensivo e ipolipemizzante sono sostanzialmente simili alle raccomandazioni generali riportate nelle sezioni 4.6 e 4.7. I target pressori si basano principalmente sullo studio INVEST (International VErapamil-SR/Trandolapril STudy) nel quale una PAS <110-120 mmHg è risultata potenzialmente associata ad un aumento degli eventi CV nei pazienti con LEAD[776]. Gli ACE-inibitori e gli ARB si sono dimostrati efficaci nel ridurre gli eventi CV nei pazienti con LEAD[575,777] e sono pertanto da prediligere (sia in monoterapia che in terapia di combinazione)[778]. I beta-bloccanti non sono controindicati in caso di LEAD lieve-moderata in quanto, seppur non influiscano sulla capacità di cammino o sugli eventi avversi agli arti[779], riducono significativamente gli eventi coronarici[780]. Tuttavia, i beta-bloccanti devono essere utilizzati con estrema cautela in presenza di ischemia critica degli arti.

Raccomandazioni per la terapia medica ottimale nei pazienti con arteriopatia degli arti inferiori

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
In tutti i pazienti con LEAD è raccomandata la cessazione del fumo[29,781].	I	B
In tutti i pazienti con LEAD è raccomandata una sana alimentazione e la pratica di attività fisica.	I	C
Nei pazienti con claudicatio intermittens: • È raccomandato l'allenamento fisico sotto supervisione[782-784].	I	A
• È raccomandato l'allenamento fisico senza supervisione quando questa non sia fattibile o disponibile.	I	C
Nei pazienti con LEAD sintomatica è raccomandata la terapia antiaggregante piastrinica[c].	I	C
Nei pazienti ipertesi con LEAD si raccomanda di mantenere i valori pressori <140/90 mmHg[776,785,786].	I	A
Nei pazienti diabetici con LEAD si raccomanda uno stretto controllo della glicemia[768].	I	A
Nei pazienti ipertesi con PAD devono essere presi in considerazione gli ACE-inibitori o gli ARB come terapia di prima linea[d575-787].	IIa	B
Nei pazienti diabetici con LEAD cronica sintomatica che non presentano un elevato rischio emorragico può essere presa in considerazione la terapia di combinazione con rivaroxaban a basse dosi (2.5 mg bid) e aspirina (100 mg/die)[774].	IIb	B

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; LEAD, arteriopatia degli arti inferiori; PAD, arteriopatia periferica.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.
[c]Le evidenze non coprono tutte le sedi vascolari ma, laddove disponibili, nelle rispettive sezioni sono indicate le raccomandazioni specifiche per la sede vascolare.
[d]Nei soggetti di etnia nera devono essere proposti i calcio-antagonisti.

6.5 Insufficienza renale cronica

L'IRC severa si associa ad un rischio estremamente elevato di MCV ed è considerata una condizione equivalente di rischio coronarico (vedi sezione 3.2). Con il declino della GFR insorgono fattori di rischio non tradizionali ed aumenta il rischio di eventi CV non aterosclerotici[204]. La maggior parte dei trial hanno escluso i pazienti con eGFR <30 ml/min/1.73 m^2. Nei pazienti dializzati, le sindromi coronariche possono avere una presentazione atipica ed è frequente la comparsa di equivalenti anginosi – come dispnea o affaticabilità[788]. La gestione standard del rischio di MCV si rivela efficace nei pazienti in dialisi, ma le sindromi specificatamente correlate all'emodialisi (ipotensione intradialitica e stunning miocardico) possono aumentare la mortalità, rendendo problematico il trattamento e influenzando l'outcome.

La classificazione del rischio nei pazienti con diversi gradi di IRC è riassunta nella Tabella 4. Nei pazienti con IRC che presentano un rischio sostanzialmente elevato di MCV è raccomandato il trattamento con statine in monoterapia o in associazione ad ezetimibe, che è invece controindicato in quelli in terapia sostitutiva renale. Questa raccomandazione si basa sulle evidenze derivate dallo studio SHARP (Study of Heart and Renal Protection) nel quale è stata dimostrata una riduzione degli eventi aterosclerotici maggiori[525]. Il dosaggio delle statine deve essere titolato secondo un regime di moderata intensità facendo riferimento alle limitate esperienze e tenendo conto del rischio associato ai regimi ad alta intensità[543]. L'analisi per sottogruppi di un recente studio condotto con un inibitore di PCSK9 ha dimostrato che i benefici possono estendersi ai pazienti con IRC relativamente meno severa (60-90 e 30-60 ml/min/1.73 m^2)[789].

Il trattamento con ACE-inibitori o ARB è raccomandato nei pazienti con DM, ipertensione e albuminuria, con titola-

Raccomandazioni per la terapia medica ottimale nei pazienti con insufficienza renale cronica[a]

Raccomandazioni	Classe[b]	Livello[c]
Nei pazienti con DM, ipertensione e albuminuria è raccomandato il trattamento con ACE-inibitori o ARB con titolazione alle dosi massime tollerate approvate.	I	B
Nei pazienti con IRC deve essere preso in considerazione il trattamento con un inibitore di SGLT2 dai comprovati benefici sull'outcome per prevenire il deterioramento della funzione renale e ridurre la mortalità[599].	IIa	B
La terapia di combinazione con ACE-inibitori e ARB non è raccomandata.	III	C

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; DM, diabete mellito; IRC, insufficienza renale cronica; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2.
[a]Per le raccomandazioni sul trattamento dell'RC nei pazienti diabetici si rimanda alla sezione 4.8.
[b]Classe della raccomandazione.
[c]Livello di evidenza.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

zione alle dosi massime tollerate (stadio 1B della classificazione Kidney Disease Improving Global Outcomes).

Nei pazienti diabetici e con IRC non dializzati sono raccomandati parallelamente anche obiettivi di HbA1c individualizzati compresi tra 6.5% a <8.0%. Il ruolo degli inibitori di SGLT2 e dei GLP-1RA nell'IRC associata a DM è discusso nella sezione 4.8. Dapagliflozin ha dimostrato promettenti effetti reno- e cardioprotettivi[599] e sono attualmente in corso ulteriori studi sull'impiego degli inibitori di SGLT2 in pazienti con IRC senza DM[790].

Nell'insieme, il trattamento della CAD nei pazienti con IRC deve tenere conto dell'evoluzione clinica dell'IRC, così come delle comorbilità e dei rischi derivanti dagli effetti collaterali del trattamento. Il trattamento dei fattori di rischio noti è generalmente subottimale nei pazienti con IRC.

6.6 Fibrillazione atriale

Il semplice percorso olistico "Atrial fibrillation Better Care" (ABC) (A = anticoagulazione/evita l'ictus; B = migliore gestione dei sintomi; C = ottimizzazione cardiovascolare e delle comorbilità), nel delineare le priorità per ottimizzare la cura integrata dei pazienti con FA[215], contribuisce a ridurre il rischio di morte da ogni causa e il composito di ictus, sanguinamento maggiore, morte CV o prima ospedalizzazione[791], nonché l'incidenza di eventi CV[792,793] ed i costi correlati alla salute[794].

La componente "C" del percorso ABC si riferisce all'identificazione e al trattamento delle patologie concomitanti, dei fattori di rischio cardiometabolico e dei fattori correlati ad uno stile di vita non salutare. Il trattamento delle condizioni sottostanti migliora il controllo del ritmo nei casi di FA persistente associata a SC[216]. Un calo ponderale nei pazienti obesi previene le recidive di FA e l'insorgenza dei sintomi[795-802]. La terapia antipertensiva è assolutamente necessaria in quanto l'ipertensione arteriosa costituisce un fattore precipitante della FA. L'abuso di alcool è un fattore di rischio per FA incidente[803,804] e l'astensione dal consumo di alcolici si associa ad una riduzione delle recidive di FA nei bevitori regolari[798]. Molti studi hanno dimostrato gli effetti benefici dell'esercizio fisico/attività fisica di moderata intensità[805-807], anche se è stato registrato un aumento dell'incidenza di FA negli atleti d'élite, soprattutto in relazione agli sport di resistenza[808-811]. I pazienti devono quindi essere incoraggiati a praticare esercizio fisico di moderata intensità e a mantenersi fisicamente attivi allo scopo di prevenire l'insorgenza e le recidive di FA, limitando l'attività fisica di resistenza. I programmi di RC sono universalmente raccomandati nei pazienti con SCA e/o sottoposti a rivascolarizzazione e in quelli affetti da SC[639,640,655]. I benefici della EBCR sono più incerti nei pazienti con FA, mentre la RC rimane raccomandata con le indicazioni di cui sopra[812]. La PAP continua può essere utile per migliorare il controllo del ritmo e attenuare le recidive di FA nei pazienti con OSA[813-816]. Il controllo glicemico intensivo non influisce sull'incidenza di FA di nuova insorgenza[817], ma un controllo glicemico ottimale mantenuto nei 12 mesi prima dell'ablazione della FA si associa ad una minor incidenza di FA ricorrente post-ablazione[818]. Tutti i pazienti con FA affetti da SC devono ricevere il trattamento per lo SC raccomandato dalle linee guida[819].

Raccomandazioni per le modifiche dello stile di vita e il trattamento dei fattori di rischio e delle patologie concomitanti nei pazienti con fibrillazione atriale[215]

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Si raccomanda che l'identificazione e il trattamento dei fattori di rischio e delle patologie concomitanti siano parte integrante del trattamento[795].	I	B
Si raccomandano le modifiche dello stile di vita e una terapia mirata delle condizioni concomitanti per ridurre il burden della FA e la severità dei sintomi[216,795-802].	I	B
Nei pazienti ipertesi con FA si raccomanda di conseguire un buon controllo dei valori pressori per ridurre le recidive di FA e il rischio di ictus e di sanguinamento[800,801].	I	B
Nei pazienti obesi con FA deve essere preso in considerazione un calo ponderale unitamente al trattamento degli altri fattori di rischio per ridurre l'incidenza, la progressione e le recidive di FA e migliorare i sintomi[795-797].	IIa	B
Ai fini della prevenzione della FA e nei pazienti candidati a terapia anticoagulante orale deve essere presa in considerazione l'opportunità di fornire consigli o adottare trattamenti volti ad evitare l'abuso di alcool[798,803,804].	IIa	B
Ai fini della prevenzione della FA e delle recidive di FA deve essere presa in considerazione l'attività fisica, ad eccezione dell'esercizio di resistenza che può favorire l'insorgenza di FA[805-812].	IIa	C
L'ottimizzazione del trattamento dell'OSA può essere presa in considerazione per ridurre l'incidenza, la progressione e le recidive di FA e migliorare i sintomi[813-816].	IIb	C

FA, fibrillazione atriale; OSA apnea ostruttiva del sonno.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

6.7 Multimorbilità

La popolazione adulta anziana sta crescendo rapidamente e allo stesso tempo la sopravvivenza dopo un evento CV acuto è decisamente migliorata[820], portando ad una quota sempre più elevata di pazienti anziani con MCV e multimorbilità[821,822]. Ciò ha comportato un aumento dei costi sanitari[823,824], un peggioramento delle misure di outcome e un incremento dei tassi di riospedalizzazione[825] e della mortalità[826].

Il 70% dei pazienti di età ≥70 anni è affetto da almeno una MCV e due terzi sviluppano anche comorbilità non CV. La multimorbilità costituisce un aspetto rilevante nei pazienti con MCV[823].

Le condizioni CV a più alta prevalenza nei pazienti di età >60 anni sono rappresentate da ipertensione arteriosa, iperlipidemia, cardiopatia ischemica, aritmie, DM e CAD[823]. Altre comorbilità frequenti comprendono l'anemia e l'artrite. Le comorbilità non CV più frequenti nei pazienti con MCV sono l'ipovisione, il dolore al collo o alla schiena, l'osteoartrite, la BPCO, la depressione e il cancro. La maggior parte degli studi non ha evidenziato differenze fra i due sessi nel numero di comorbilità, ma gli uomini presentano più comorbilità CV mentre le donne più comorbilità non CV (soprattutto depressione)[822,826,827].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

Fino ad oggi, le indicazioni per il trattamento delle MCV sono state incentrate prevalentemente sulle singole MCV, ma l'applicazione di una specifica linea guida per una sola MCV spesso non è fattibile nei pazienti multimorbidi, in quanto la concorrenza terapeutica è altamente prevalente (22.6%)[820] e il trattamento di una condizione può peggiorarne un'altra coesistente. Le problematiche nella gestione delle MCV e della multimorbilità derivano dalle interazioni malattia-malattia, malattia-farmaco e farmaco-farmaco[820]. Inoltre, la farmacocinetica può essere diversa nei pazienti con comorbilità e quando viene iniziata una nuova terapia farmacologica deve essere presa in considerazione l'aspettativa di vita. Ogniqualvolta possibile deve sempre essere discusso e proposto un approccio basato sul valore[820]. Il beneficio incrementale di una terapia farmacologica aggiunta ad un regime di per sé già complesso è spesso incerto[828]. Inoltre, l'assistenza ai pazienti multimorbidi con MCV è spesso frazionata, offerta da più provider, il che rende ancor più difficile il processo decisionale e l'aderenza al trattamento raccomandato[820].

I pazienti multimorbidi con MCV sono sottorappresentati nella maggior parte degli studi clinici che sono alla base delle linee guida. La realizzazione di studi che prevedano l'arruolamento di pazienti con multimorbilità ed endpoint ritenuti importanti per il paziente, o di studi pragmatici unitamente all'utilizzo di registri e big data potrebbe contribuire a chiarire come ottimizzare il trattamento e la cura dei pazienti multimorbidi con MCV[820].

Per i pazienti con MCV e multimorbilità c'è un'urgente necessità per un cambio di paradigma che porti ad incentrate l'assistenza non più sulla malattia ma bensì sul paziente, mettendo in primo piano gli obiettivi generali di cura del paziente[828]. "Cos'è più importante per te?", questa dovrebbe essere la domanda centrale, piuttosto che "qual è il problema?".

L'assistenza centrata sul paziente deve prevedere la valutazione delle preferenze del paziente, l'interpretazione delle evidenze disponibili e la loro applicazione in un determinato paziente, la considerazione della prognosi complessiva, inclusa l'aspettativa di vita, lo stato funzionale e la qualità di vita, e la fattibilità clinica. L'aderenza al trattamento, il verificarsi di eventi avversi correlati ai farmaci, il carico economico e lo stress sostenuto dai caregiver devono essere presi in considerazione quando si ottimizzano le terapie e i piani di cura dove vengono sospesi i farmaci non essenziali e diviene di estrema importanza l'aderenza ai farmaci essenziali[828]. Inoltre, la pianificazione anticipata delle cure deve essere avviata precocemente. Sono necessari team multidisciplinari e una stretta collaborazione tra gli operatori delle cure primarie e gli specialisti. Infine, sistemi automatizzati di supporto decisionale per la multimorbilità e le MCV potrebbero essere d'aiuto nel raccordarsi con le evidenze disponibili e nel prendere decisioni adeguate[829].

7. MESSAGGI CHIAVE

Fattori di rischio e classificazione del rischio

- I maggiori fattori di rischio per ASCVD sono le dislipidemie, l'ipertensione arteriosa, il fumo di sigaretta, il DM e l'adiposità.
- Nei soggetti apparentemente sani, nei pazienti con ASCVD accertata o con DM, il trattamento dei fattori di rischio prevede un approccio graduale per il conseguimento degli obiettivi terapeutici finali.
- Per la valutazione del rischio di MCV a 10 anni è raccomandato il sistema SCORE2 nei soggetti apparentemente sani di età 40-69 anni e il sistema SCORE2-OP nei soggetti di età ≥70 anni.
- Le soglie specifiche per età del rischio stimato di MCV a 10 anni orientano le decisioni terapeutiche relative alla terapia ipolipemizzante e antipertensiva – unitamente ai modificatori del rischio, lo stato di fragilità, le comorbilità, il beneficio del trattamento, la politerapia e le preferenze del paziente.
- Esistono diverse opzioni per comunicare il rischio (residuo) di MCV, che devono essere individualizzate per ciascun paziente.

Modificatori del rischio

- Lo stress psicosociale è associato al rischio di ASCVD.
- Gli attuali score di rischio possono sotto- o sovrastimare il rischio di MCV in alcune minoranze etniche.
- Il CAC score è la modalità di imaging più consolidata per migliorare la stratificazione del rischio di MCV.
- La fragilità è un fattore di rischio funzionale di morbilità CV e non CV e mortalità.
- La valutazione della fragilità non costituisce un metodo per determinare l'eleggibilità ad un determinato trattamento, ma serve invece per elaborare un programma di cura individualizzato con priorità predefinite.
- L'anamnesi familiare deve essere raccolta di routine e, in caso di anamnesi familiare positiva per ASCVD precoce, deve essere eseguita una valutazione completa del rischio di MCV.
- I dati attuali non supportano l'uso degli score di rischio poligenico per la valutazione del rischio di MCV in prevenzione primaria.
- Lo sviluppo di ASCVD e la prognosi sono correlati a determinanti sociali.
- L'inquinamento atmosferico è fortemente associato a ASCVD.
- Ulteriori biomarcatori circolanti e urinari non devono essere misurati di routine.
- Il rischio di MCV deve essere valutato nei soggetti con obesità.

Condizioni cliniche

- L'IRC è un fattore di rischio indipendente per ASCVD e l'ASCVD è la causa primaria di morte nell'IRC.
- Una riduzione a breve termine dell'albuminuria di circa il 30% prima di iniziare il trattamento con inibitori del RAAS è associata ad un miglioramento dell'outcome CV e renale.
- In maniera analoga, il trattamento con inibitori di SGLT2 è associato ad un beneficio a lungo termine in termini di rischio CV e renale.
- La FA è associata ad un aumentato rischio di morte e di MCV.
- Lo SC ad eziologia ischemica rappresenta una manifestazione clinica grave di aterosclerosi coronarica.
- La diagnosi di SC conclamato, così come la presentazione asintomatica con disfunzione VS, aumenta il rischio di eventi CV (infarto miocardico, ictus ischemico, morte CV).
- C'è una sovrapposizione tra cancro e fattori di rischio CV; il rischio CV nei pazienti oncologici dipende sia dalla car-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

diotossicità dei trattamenti sia da fattori correlati al paziente.
- I segni o sintomi di disfunzione cardiaca devono essere monitorati prima, in maniera regolare durante, e dopo il trattamento antitumorale.
- Deve essere fortemente consigliato di praticare attività fisica, in particolare l'esercizio di tipo aerobico, per prevenire la cardiotossicità.
- La BPCO è un fattore di rischio maggiore per MCV, soprattutto per ASCVD, ictus e SC.
- I pazienti con BPCO sono ad aumentato rischio di aritmie (FA e tachicardia ventricolare) e di morte cardiaca improvvisa.
- I pazienti con BPCO devono essere sottoposti a screening per MCV.
- I farmaci comunemente utilizzati per il trattamento della BPCO sono generalmente sicuri in termini di eventi CV avversi.
- Le condizioni infiammatorie croniche aumentano il rischio di MCV.
- L'infezione da HIV è associata ad aumentato rischio di LEAD e CAD.
- C'è una correlazione tra influenza e periodontite e rischio di ASCVD.
- L'emicrania, in particolare l'emicrania con aura, è un fattore di rischio indipendente per ictus e cardiopatia ischemica.
- Il rischio di ictus ischemico nei soggetti con emicrania con aura è amplificato dall'uso di contraccettivi ormonali combinati e dal fumo di sigaretta.
- I disturbi del sonno e una durata anomala del sonno significativamente superiore o inferiore alle 7 h ottimali sono associati ad aumentato rischio di MCV.
- I disturbi mentali sono frequenti nella popolazione generale (con una prevalenza del 27% a 1 anno) e sono associati a un eccesso di mortalità.
- L'insorgenza di MCV aumenta il rischio di disturbi mentali di 2.2 volte e comporta una prognosi sfavorevole.
- Alcuni disturbi mentali – compresi i sintomi di ansia e depressione – sono associati allo sviluppo di MCV e ad una prognosi sfavorevole nei soggetti con preesistente MCV (CHD, ipertensione arteriosa, FA, SC).
- L'eccesso di mortalità è causato principalmente da fattori di rischio comportamentali (es. dipendenza dal fumo) e da una ridotta capacità di autocura (es. aderenza al trattamento).
- La NAFLD è associata ad altri fattori di rischio cardiometabolico.
- I pazienti con NAFLD devono essere sottoposti a screening per altri fattori di rischio cardiometabolico.
- Condizioni sesso-specifiche:
  - La preeclampsia e l'ipertensione gestazionale sono associate ad un aumentato rischio di MCV.
  - La sindrome dell'ovaio policistico conferisce un rischio significativo di sviluppare DM.
  - La DE è associata al rischio di sviluppare eventi CV e alla mortalità.
  - Negli uomini con DE deve essere valutato il rischio di MCV.
  - Informarsi sulla DE deve essere parte integrante della valutazione del rischio CV negli uomini.

Fattori di rischio e interventi a livello individuale
- L'attività fisica regolare è un caposaldo della prevenzione dell'ASCVD.
- Nei soggetti adulti è raccomandata la combinazione di esercizio fisico aerobico e di resistenza e uno stile di vita meno sedentario.
- Un'alimentazione sana riduce il rischio di MCV e di altre patologie croniche.
- Il passaggio a un modello alimentare a prevalenza vegetale anziché animale può ridurre il rischio di MCV.
- Raggiungere e mantenere un peso corporeo ideale mediante le modifiche dello stile di vita ha effetti favorevoli sui fattori di rischio (PA, profilo lipidico, metabolismo glucidico) e riduce il rischio di MCV.
- Se le modifiche nell'alimentazione e la pratica di attività fisica – così come altri interventi non invasivi convenzionali – non hanno successo, nei soggetti ad alto rischio deve essere presa in considerazione la chirurgia bariatrica.
- Per il trattamento dell'obesità possono essere presi in considerazione anche i farmaci con effetti protettivi sull'ASCVD.
- I pazienti con disturbi mentali sono a rischio estremamente elevato a causa di uno stile di vita non salutare, di cui occorre tenere conto e che deve essere trattato.
- L'assistenza sanitaria mentale migliora i sintomi dello stress e la qualità di vita, riduce il rischio di suicidio e può migliorare l'outcome CV.
- Il trattamento dei pazienti con ASCVD e disturbi mentali richiede una cooperazione e comunicazione interdisciplinare.
- Smettere di fumare riduce rapidamente il rischio di MCV ed è la strategia maggiormente costo-efficace per la prevenzione dell'ASCVD.
- Esistono solide evidenze a favore del trattamento farmacologico con NRT, bupropione, vareniclina e terapie di combinazione, che è tanto più efficace se supportato da regolare follow-up.
- "Lower is better": l'effetto della colesterolemia LDL sul rischio di MCV sembra essere determinato sia dai livelli basali che dalla durata totale di esposizione ad elevati livelli di C-LDL.
- La riduzione del C-LDL mediante l'uso di statine, ezetimibe e – se necessario e costo-efficace – inibitori di PCSK9 diminuisce il rischio di ASCVD in maniera proporzionale alla riduzione assoluta di C-LDL conseguita.
- Nell'impossibilità di conseguire i target di C-LDL definiti sulla base del livello di rischio, si deve mirare ad una riduzione del C-LDL di almeno il 50% rispetto ai valori basali, cercando poi di correggere gli altri fattori di rischio nel contesto un processo decisionale condiviso con il paziente.
- In caso di sospetta ipertensione arteriosa, la diagnosi deve essere confermata mediante ripetute misurazioni della PA clinica in occasione di più visite o mediante ABPM o HBPM.
- Gli interventi sullo stile di vita sono indicati in tutti i pazienti ipertesi in quanto possono differire l'inizio del trattamento farmacologico o essere da complemento all'effetto antipertensivo della terapia farmacologica.
- Il trattamento antipertensivo è raccomandato nella maggioranza dei soggetti adulti con una PA clinica ≥140/90 mmHg e in tutti i soggetti adulti con valori pressori ≥160/100 mmHg.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

- Nei pazienti di tutte le fasce di età, compresi i pazienti anziani autosufficienti, gli obiettivi terapeutici di PA sono meno stringenti rispetto a quanto definito nelle precedenti linee guida ESC per la prevenzione delle MCV.
- È raccomandato un maggior utilizzo della terapia di combinazione in compressa singola per ridurre la scarsa aderenza al trattamento antipertensivo.
- Nella maggior parte dei pazienti deve essere utilizzato un semplice algoritmo di trattamento farmacologico, basato sulla combinazione di un bloccante del sistema renina-angiotensina con un CCB o un diuretico tiazidico/simil-tiazidico o sull'associazione di tutti e tre i farmaci. Possono essere utilizzati anche i beta-bloccanti laddove vi sia un'indicazione al loro impiego fornita dalle linee guida.
- Molti pazienti ipertesi presentano un rischio tale da essere candidabili al trattamento con statine per la prevenzione primaria. La terapia antiaggregante piastrinica è indicata per la prevenzione secondaria.
- Un approccio multifattoriale, che comprenda le modifiche dello stile di vita, è fondamentale nei pazienti affetti da DM di tipo 2.
- Il trattamento dell'iperglicemia riduce il rischio di complicanze microvascolari e, in misura minore, il rischio di MCV. Nei pazienti anziani o fragili devono essere adottati target glicemici meno stringenti.
- I nuovi farmaci ipoglicemizzanti hanno una funzione rilevante nei pazienti con DM di tipo 2 e coesistente ASCVD e (a rischio elevato di) SC o malattia renale, per lo più indipendentemente dai valori glicemici.

Diabete mellito di tipo 1

- Nei pazienti diabetici, il trattamento intensivo dell'iperglicemia riduce il rischio di complicanze micro- e macrovascolari e di morte prematura; sono raccomandati valori target di HbA1c 6.5-7.5% (48-58 mmol/mol).
- La metformina non è raccomandata nel DM di tipo 1 per ridurre il rischio di MCV.
- Dapagliflozin è stato raccomandato per il trattamento del DM di tipo 1, ma si associa ad un aumentato rischio di chetoacidosi diabetica.
- La correzione di altri fattori di rischio, in particolare fumo, ipertensione e dislipidemie, ha un ruolo rilevante nell'ottica di ridurre il rischio d MCV nei soggetti con DM di tipo 1.

Terapia

- Tutti i pazienti con ASCVD accertata necessitano di una qualche forma di terapia antitrombotica.
- La terapia antinfiammatoria è una strategia promettente per la prevenzione delle MCV.
- I pazienti post-SCA o sottoposti a bypass aortocoronarico/PCI, o con HFrEF cronico devono essere inseriti quanto prima in programmi preventivi di EBCR strutturati e multidisciplinari.
- I programmi di EBCR e preventivi devono necessariamente essere conformi a determinati standard di qualità ed essere individualizzati in base al profilo di ciascun paziente.
- Deve essere incoraggiata e migliorata la partecipazione e l'aderenza a lungo termine a tali programmi. I sistemi di teleriabilitazione e mHealth possono contribuire a raggiungere questo obiettivo.

Interventi a livello di popolazione per la prevenzione delle malattie cardiovascolari

Attività fisica

- Una percentuale significativa della popolazione mondiale, in particolare quella europea, mostra elevati livelli di sedentarietà e inattività fisica.
- La percentuale di coloro che praticano attività fisica regolarmente è maggiore negli uomini che nelle donne.
- I progressi a livello globale nell'incentivare la pratica dell'attività fisica sono avvenuti lentamente, in gran parte per una scarsa consapevolezza e la mancanza di investimenti.
- La dose ottimale per ciascun tipo di attività fisica ai fini della prevenzione delle MCV e della prevenzione in generale resta controversa e soggetta a frequenti aggiornamenti. L'incremento dell'attività fisica di moderata-vigorosa intensità, riducendo stili di vita sedentari, apporta comunque dei benefici e qualsiasi livello di attività fisica ha comunque effetti positivi rispetto al non praticarla affatto.
- L'attività fisica ai fini della salvaguardia della salute deve essere prescritta dai medici così come vengono prescritti i farmaci e deve essere incentivata anche da altri professionisti sanitari.
- Gli interventi a livello di popolazione sono efficaci nel promuovere la pratica dell'attività fisica in categorie di persone suddivise in base all'età, sesso e razza, e in popolazioni ad alto, medio e basso reddito, e in diversi ambienti (es., asili, scuole, palestre, aziende e luoghi di lavoro in generale).
- L'attività fisica regolare nelle scuole deve essere praticata almeno 3 h a settimana e preferibilmente 60 min al giorno.
- Le iniziative a livello di popolazione sono complementari agli interventi a livello individuale.

Alimentazione

- Misure strutturali come le modifiche nelle catene di approvvigionamento agricolo e nell'industria alimentare, la riformulazione dei prodotti, le restrizioni alla commercializzazione (digitale) ai bambini, la tassazione di alimenti/nutrienti non salutari ed una etichettatura nutrizionale di facile comprensione per i consumatori, favoriscono tutte scelte alimentari appropriate.
- La creazione di ambienti salutari nella comunità, sui trasporti pubblici, nelle scuole e nei luoghi di lavoro facilita l'adozione di uno stile di vita sano.
- Il Piano d'Azione Globale dell'OMS per la prevenzione e il controllo delle malattie non trasmissibili 2013-2020 esteso al 2025 definisce gli obiettivi e le azioni che devono essere implementate a livello globale, regionale e nazionale. Tra i 10 obiettivi volontari da raggiungere nel 2025 c'è una riduzione relativa del 30% nell'assunzione media di sodio/sale a livello di popolazione[830].

Abitudine al fumo e uso di altri prodotti del tabacco

- L'adolescenza rappresenta il periodo più critico per acquisire l'abitudine tabagica, con conseguenze che si ripercuotono per tutta la vita.
- Le precedenti campagne di prevenzione hanno portato ad una riduzione dell'uso del tabacco più nei ragazzi che nelle ragazze.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

- I teenager devono essere informati che il fumo non è utile per il controllo del peso.
- La politica più efficace per scoraggiare i giovani dall'iniziare a fumare consiste nell'aumentare la tassazione dei prodotti del tabacco.
- Devono essere introdotte restrizioni alla vendita del tabacco senza fumo per gli effetti nocivi sulla salute ampiamente documentati.
- Devono essere introdotte restrizioni anche alla vendita delle sigarette elettroniche per gli effetti nocivi sulla salute.
- L'introduzione di pacchetti di sigarette neutri è efficace nel ridurre l'attrattiva dei prodotti del tabacco.
- Devono essere introdotte restrizioni alla pubblicità, promozione e sponsorizzazione in favore dell'industria del tabacco.
- L'obiettivo sarebbe quello di concordare a livello europeo il raggiungimento di un'Europa libera dal fumo entro il 2030.

Consumo di alcool
- Un eccessivo consumo di alcool è associato ad un aumento della mortalità CV e rappresenta il fattore di rischio primario per morte prematura e disabilità nei soggetti di età 15-49 anni.
- Gli interventi mirati a contrastare gli effetti nocivi derivanti dall'abuso di alcool (es. mediante l'incremento del prezzo unitario minimo e delle accise sugli alcolici, le restrizioni all'accesso alle bevande alcoliche, 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.
- Gli operatori sanitari devono informarsi sul consumo di alcool durante ogni valutazione clinica e rendere noto al paziente che l'alcool ha una densità calorica di 7 kcal/g ma non apporta nutrienti.

Ambiente, inquinamento atmosferico e cambiamento climatico
- L'inquinamento atmosferico contribuisce alla mortalità e alla morbilità, in particolare aumenta il rischio di malattie CV e respiratorie.
- L'esposizione ambientale è diventata una nuova urgenza, in quanto l'inquinamento atmosferico, oltre ai suoi effetti sulla salute, è ritenuto uno dei principali determinanti dei cambiamenti climatici, in particolare attraverso la combustione di combustibili fossili con conseguente aumento delle emissioni di anidride carbonica.

Gestione del rischio di specifiche malattie cardiovascolari

Malattia coronarica
- Ai fini dell'outcome a breve e a lungo termine della CAD **è** essenziale un approccio preventivo multidimensionale.

Scompenso cardiaco
- I pazienti con SC traggono beneficio dai programmi di gestione multidisciplinari.
- Diversi antagonisti neurormonali, così come nuove molecole, sono efficaci nel migliorare l'outcome clinico dei pazienti sintomatici con HFrEF.

Malattie cerebrovascolari
- Gli eventi ischemici sono dovuti prevalentemente ad aterotrombosi, embolia cardiaca o malattia dei piccoli vasi, mentre l'emorragia intracerebrale è generalmente causata da angiopatia ipertensiva o angiopatia amiloide cerebrale.
- La terapia antiaggregante piastrinica è raccomandata nel caso di eventi non cardioembolici, mentre quella anticoagulante nel caso di eventi cardioembolici.
- Nei pazienti ipertesi con pregresso ictus o TIA, la terapia antipertensiva riduce il rischio di recidive.
- Nei pazienti con ictus o TIA, il trattamento con statine previene gli eventi CV e cerebrovascolari.

Arteriopatia degli arti inferiori
- La LEAD è associata ad un aumentato rischio di MCV.
- Nei pazienti con LEAD, la terapia antiaggregante piastrinica (da sola o in combinazione con la terapia anticoagulante orale a basso dosaggio) riduce il rischio di eventi avversi agli arti e il rischio complessivo di MCV.
- La cessazione del fumo e il controllo di altri fattori di rischio per MCV migliorano la prognosi.

Insufficienza renale cronica
- Ipertensione, dislipidemie e DM sono di frequente riscontro nei soggetti con IRC e deve essere adottata una strategia di trattamento per l'alto rischio.
- La gestione del rischio prevede le modifiche dello stile di vita, la cessazione del fumo, una sana alimentazione, un adeguato blocco del RAAS, il controllo pressorio e del profilo lipidico e – nei casi di MCV accertata – il trattamento con aspirina.
- Nei pazienti con DM, IRC e MCV rivestono una particolare rilevanza i programmi educazionali di autogestione e l'assistenza integrata in team.

Fibrillazione atriale
- La gestione olistica dei pazienti con FA migliora la prognosi e riduce i costi correlati alla salute.
- La correzione completa dei fattori di rischio e l'identificazione delle condizioni sottostanti riducono il burden della FA e il rischio di recidive.

Multimorbilità
- Il numero di pazienti con multiple comorbilità CV e non CV sta crescendo rapidamente.
- Nei pazienti multimorbidi deve essere presa in considerazione la concorrenza terapeutica, in quanto il trattamento di una condizione può peggiorarne un'altra coesistente.
- Per i pazienti mutimorbidi con MCV è raccomandato un cambio di paradigma che porti ad incentrate l'assistenza non più sulla malattia ma bensì sul paziente.

8. LE LACUNE NELLE EVIDENZE

Classificazione del rischio di malattia cardiovascolare
- Algoritmi di rischio specifici per ciascun paese per i pazienti con MCV accertata e per i pazienti diabetici.
- Un confronto formale in termini di efficacia e rapporto di costo-efficacia tra il trattamento guidato dal rischio di MCV e il trattamento guidato dai livelli dei fattori di rischio.
- Un confronto in termini di accuratezza tra i modelli di rischio aggiustato per altre MCV coesistenti e i modelli di rischio per MCV convenzionali.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

- L'integrazione di potenziali marker di rischio, come le condizioni socioeconomiche e l'etnia, nei modelli di rischio convenzionali.
- Un confronto in termini di riduzione dei livelli dei fattori di rischio e del rischio di MCV tra una strategia guidata dal beneficio del trattamento e una strategia guidata dal rischio.
- La gestione del rischio di MCV nei soggetti anziani (>85 anni) estremamente fragili, per i quali allo stato attuale non esistono dati.
- Un confronto tra i differenti metodi per la stima del rischio lifetime di MCV e del beneficio lifetime derivante dal trattamento dei fattori di rischio.

Fattori di rischio

Fattori psicosociali
- Maggiori evidenze che dimostrino come i fattori psicosociali migliorano la stima del rischio se aggiunti ai classici modelli dei fattori di rischio.

Etnia
- Se la ricalibrazione dei fattori per l'etnia è omogenea nei vari paesi europei.
- I rischi associati ad altri gruppi etnici.

Fragilità
- Un consenso su uno strumento di screening clinico per la fragilità da utilizzare per l'intero spettro dell'ASCVD.
- Il contributo quantitativo della fragilità nello schema predittivo del rischio di MCV globale.
- A quale livello di fragilità il trattamento di specifici fattori di rischio deve essere meno intensivo.

Storia familiare
- Chiarire il ruolo ed i meccanismi (genetici, socioeconomici, ecc.) della storia familiare nel contesto del rischio di MCV.

Genetica
- Il potenziale ruolo degli score di rischio poligenico a complemento degli score di rischio esistenti.

Determinanti socioeconomici
- Maggiori evidenze da diverse regioni a rischio che dimostrino come i fattori socioeconomici migliorano la stima del rischio se aggiunti ai classici modelli dei fattori di rischio sia negli uomini che nelle donne.

Esposizione ambientale
- Se l'inquinamento atmosferico comporta una riclassificazione del rischio nel singolo paziente.

Biomarcatori
- Il valore aggiunto dei biomarcatori nella classificazione del rischio.

Condizioni cliniche

Insufficienza renale cronica
- L'identificazione di un buon biomarcatore, oltre all'albuminuria, e forse l'uso del CAC score per una sotto-classificazione del rischio CV nell'IRC.
- L'identificazione precoce e accurata della progressione dell'IRC mediante nuovi biomarcatori più sensibili rispetto all'eGFR e all'albuminuria.

Fibrillazione atriale
- L'effetto di interventi volti a migliorare altri outcome oltre all'occorrenza di ictus.
- La FA è un fattore causale per aumentata morbilità e mortalità CV?
- La stima del rischio di ictus nei pazienti con FA a basso rischio.
- Evidenze emergenti indicano che l'ictus può verificarsi in pazienti con FA anche dopo il ripristino del ritmo sinusale.

Scompenso cardiaco
- Resta da chiarire se nei pazienti con HFrEF ad eziologia ischemica debbano essere conseguiti livelli target di C-LDL diversi da quelli raccomandati per la prevenzione secondaria nei soggetti senza SC.

Cancro
- RCT sulla terapia preventiva che dimostrino un chiaro effetto sulla prevenzione degli eventi CV.

Broncopneumopatia cronica ostruttiva
- Resta da definire chiaramente se la MCV e la BPCO condividano percorsi fisiopatologici comuni.

Stati infiammatori
- Come integrare in maniera ottimale le informazioni sulle condizioni infiammatorie croniche nella valutazione del rischio di MCV.
- L'effetto dei moderni farmaci antinfiammatori sul rischio di MCV [es. i farmaci biologici anti-fattore di necrosi tumorale, anti-interleuchina (IL)-1, IL-17, IL-23].

Infezioni
- Studi di ampie dimensioni che valutino l'efficacia della vaccinazione antinfluenzale o del trattamento della periodontite nel prevenire l'insorgenza di MCV.
- L'associazione dell'infezione da HIV con il rischio di MCV totale.

Emicrania
- Non esistono dati che consentano di identificare in maniera affidabile sottogruppi di soggetti che soffrono di emicrania a rischio particolarmente elevato (es. con emicrania attiva, con aura ad alta frequenza, soggetti giovani, donne).
- Resta da chiarire il ruolo delle comorbilità (es. forame ovale pervio, fattori trombofilici) e al momento non vi sono indicazioni per lo screening o la gestione di questi fattori.

Disturbi del sonno
- Non esistono evidenze su come i disturbi del sonno possano migliorare la stima del rischio se aggiunti ai classici modelli dei fattori di rischio.
- Sono necessari studi sulla complessa relazione tra disturbi del sonno e MCV.

Disturbi mentali
- Resta da definire l'esatto meccanismo mediante il quale i disturbi mentali aumentano il rischio di MCV.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

- In che termini migliora la stima del rischio di MCV se si tengono in considerazione i disturbi mentali.

Steatosi epatica non alcolica
- Se la NAFLD aumenta il rischio CV aldilà dei classici fattori di rischio.

Condizioni sesso-specifiche
- Se l'aumento del rischio di MCV associato a diverse condizioni specifiche delle donne è indipendente dai classici fattori di rischio, anche se i dati nelle donne hanno ancora una potenza statistica inferiore rispetto a quelli negli uomini.
- Se condizioni specifiche delle donne contribuiscono a migliorare la classificazione del rischio.
- Non esistono dati sufficienti per trarre conclusioni su un possibile aumento del rischio di ipertensione o DM in caso di menopausa precoce.
- Gli studi sulle specificità della MCV nella popolazione transgender sono scarsi.

Disfunzione erettile
- Resta da chiarire il beneficio derivante dallo screening routinario per DE e quale sia lo strumento più efficace per valutarla.
- Resta da chiarire il beneficio derivante dalla valutazione della malattia vascolare subclinica negli uomini con DE e a rischio intermedio-basso di MCV.

Fattori di rischio e interventi a livello individuale

Attività fisica ed esercizio fisico

- Chiarire il contributo relativo delle varie caratteristiche dell'attività fisica aerobica e dell'esercizio di resistenza, o della loro combinazione, sulla mortalità per tutte le cause, sull'incidenza di MCV e sulla mortalità.
- In che modo il sesso, l'età, il peso, la razza/etnia, l'attività lavorativa e le condizioni socioeconomiche possono influire sull'associazione tra attività fisica e outcome della salute.
- L'implementazione di strategie per favorire l'aderenza a lungo termine alla pratica dell'attività fisica.
- Valutazione degli effetti degli strumenti di eHealth nel favorire la pratica dell'attività fisica.

Alimentazione

- Strategie efficaci per incoraggiare le persone a modificare le loro abitudini alimentari e farle sentire soddisfatte così che mantengano una dieta sana.

Peso corporeo

- Conoscere e implementare uno stile di vita efficace e strategie farmacologiche per conseguire un calo ponderale e mantenere un peso ideale a lungo termine.

Salute mentale e interventi psicosociali

- L'efficacia dell'assistenza sanitaria mentale nella prevenzione di eventi CV maggiori.
- Come implementare misure preventive efficaci nella popolazione ad alto rischio di pazienti con disturbi mentali.

Cessazione del fumo

- Una migliore comprensione di come integrare efficacemente gli interventi di cessazione del fumo nella pratica clinica.

Profilo lipidico

- Evidenze empiriche dirette derivate da RCT per l'approccio graduale di intensificazione del trattamento. Sono necessari ulteriori studi sulla fattibilità e sugli effetti derivanti dal conseguire livelli di C-LDL <1.4 mmol/ (55 mg/d), soprattutto nell'assistenza primaria.
- Maggiori evidenze a lungo termine, dopo il follow-up di RCT, sugli effetti della terapia ipolipemizzante sulla mortalità totale, in particolare nei soggetti a rischio moderato-basso di MCV, negli anziani e relativamente agli interventi più recenti.
- Ulteriori studi sul rapporto di costo-efficacia dell'utilizzo del rischio lifetime di MCV e di score di rischio per MCV più accurati per orientare meglio gli interventi.
- I valori target di trigliceridi e C-HDL da conseguire con la terapia.
- Se la riduzione dei livelli di lipoproteina(a) contestualmente al trattamento con statine, ezetimibe e inibitori di PCSK9 contribuisce a ridurre rischio di ASCVD.
- Se gli alimenti funzionali e gli integratori alimentari con effetto ipolipemizzante riducono in sicurezza il rischio di MCV.

Pressione arteriosa

- Qual è il beneficio incrementale delle misure di HMOD, rispetto ai sistemi di calcolo del rischio di MCV, nel riclassificare il rischio di MCV nei pazienti ipertesi?
- Evidenze empiriche dirette derivate da RCT sull'approccio graduale di intensificazione del trattamento.
- Quali sono i benefici del trattamento antipertensivo nei pazienti con PA normale-alta?
- Ulteriori dati sui benefici del trattamento antipertensivo nei soggetti molto anziani e l'impatto della fragilità.
- L'effetto delle strategie di trattamento con compressa singola vs regime polifarmacologico sull'aderenza alla terapia, sul controllo pressorio e sull'outcome clinico.
- Efficacia del trattamento antipertensivo nella prevenzione della disfunzione cognitiva e della demenza.
- Efficacia e costo-efficacia delle procedure invasive e dei dispositivi per il trattamento dell'ipertensione.
- Target pressori specifici per uomini e donne.

Diabete mellito

- Maggior impegno per sviluppare score di rischio per MACE e SC nel DM di tipo 2.
- Ulteriori studi per valutare se il trattamento combinato con inibitori di SGLT2 e GLP-1RA riduce il rischio di MACE o altri outcome avversi in misura maggiore di quanto ottenibile singolarmente con ciascuno dei due farmaci.
- Maggiori evidenze sulla sicurezza a lungo termine delle nuove classi di farmaci.

Terapia antitrombotica

- Resta da definire il ruolo della terapia antitrombotica in prevenzione primaria nei soggetti a rischio alto (o molto alto).

Programmi preventivi e di riabilitazione cardiaca

- L'effetto e l'erogazione ottimale della EBCR nelle donne, nei pazienti anziani/fragili, nei portatori di dispositivi elettronici cardiaci impiantabili, dopo trapianto cardiaco o

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

sostituzione valvolare e nei pazienti con FA, ictus, HFpEF, LEAD o comorbilità multiple.
- I modelli alternativi e costo-efficaci di RC devono garantire la partecipazione a livello globale, compresi i paesi a basso e medio reddito.
- RCT di ampie dimensioni sugli effetti a lungo termine della teleriabilitazione domiciliare e della mHealth.

Ambiente, inquinamento atmosferico e cambiamento climatico

- Studi sulle conseguenze dell'inquinamento atmosferico a livello individuale per definire meglio l'effetto degli interventi volti ad attenuarne l'esposizione.

Gestione del rischio di specifiche malattie cardiovascolari

Malattia coronarica

- Ulteriori studi sull'efficacia e la sicurezza dell'aspirina o di altra terapia antitrombotica nei pazienti senza manifestazioni cliniche di CAD - ma con evidenza di malattia aterosclerotica ai test di imaging, come la CCTA.
- Resta da definire la terapia antitrombotica ottimale a lungo termine nei pazienti ad alto rischio di eventi ischemici.
- Ulteriori studi clinici di confronto sull'efficacia e la sicurezza degli inibitori del recettore $P2Y_{12}$ vs rivaroxaban a basse dosi o altri inibitori del fattore Xa, in combinazione con aspirina, per determinare quali categorie di pazienti traggono un maggior beneficio clinico da ciascuna strategia.

Scompenso cardiaco

- Nei pazienti con HFpEF, nessuna terapia farmacologica in particolare e nessun dispositivo si sono dimostrati in grado di modificare il rischio di qualsiasi outcome CV.
- Ulteriori studi sull'utilizzo di dosaggi ridotti delle terapie per lo SC nelle donne con HFrEF, tenuto conto che le donne sono state sottorappresentate in numerosi trial sullo SC.

Malattia cerebrovascolare

- La selezione ottimale del paziente candidabile ad una DAPT di breve durata.
- Il regime antipertensivo ottimale e il target pressorio da conseguire.
- Il target ottimale di C-LDL da conseguire.
- Il trattamento ottimale per i pazienti con malattia cerebrovascolare silente.

Arteriopatia degli arti inferiori

- Resta da definire più chiaramente la potenza e il tipo ottimale di terapia antitrombotica nei pazienti con manifestazioni differenti di LEAD sintomatica o asintomatica.

Insufficienza renale cronica

- Solamente pochi trial sulle MCV hanno valutato specificatamente pazienti con IRC, specie con IRC in stadio avanzato.
- Ulteriori studi prospettici focalizzati su diagnosi, prevenzione e trattamento della CAD e della MCV nei pazienti con IRC.

Fibrillazione atriale

- Gli effetti di vari fattori di rischio CV e delle comorbilità nella FA.
- Il trattamento ottimale dell'OSA ed i suoi effetti sulla progressione della FA e sui sintomi.

Multimorbilità

- L'effetto di differenti cluster o combinazioni di comorbilità CV e non CV sull'outcome CV.
- Strategie di trattamento ottimali e pragmatiche per i pazienti con comorbilità CV e non CV, con particolare attenzione all'aderenza al trattamento e alla concorrenza terapeutica.

9. "COSA FARE" E "COSA NON FARE": MESSAGGI DALLE LINEE GUIDA

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Raccomandazioni per la valutazione del rischio di malattia cardiovascolare		
La valutazione sistematica del rischio di MCV globale è raccomandata nei soggetti con fattori di rischio vascolare maggiori (cioè storia familiare di MCV precoce, FH, fattori di rischio per MCV quali abitudine al fumo, ipertensione arteriosa, DM, elevati livelli lipidici, obesità o comorbilità che comportano un aumento del rischio di MCV).	I	C
La valutazione sistematica del rischio di MCV 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 per la stima del rischio di malattia cardiovascolare		
Nei soggetti apparentemente sani di età <70 anni senza ASCVD accertata, DM, IRC o dislipidemie genetiche/rare o disordini pressori è raccomandata la stima del rischio di MCV fatale e non fatale a 10 anni mediante il sistema SCORE2.	I	B
Nei soggetti apparentemente sani di età ≥70 anni senza ASCVD accertata, DM, IRC o dislipidemie genetiche/rare o disordini pressori è raccomandata la stima del rischio di MCV fatale e non fatale a 10 anni mediante il sistema SCORE2-OP.	I	B
I pazienti con ASCVD accertata e/o DM e/o malattia renale moderato-severa e/o dislipidemie genetiche/rare o disordini pressori devono essere considerati a rischio elevato o molto elevato di MCV.	I	A

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Nei soggetti apparentemente sani a rischio alto o molto alto di MCV, così come nei pazienti con ASCVD accertata e/o DM, è raccomandato un approccio graduale di intensificazione del trattamento dei fattori di rischio, tenendo in considerazione il rischio di MCV, i benefici derivanti dal trattamento dei fattori di rischio, i modificatori del rischio, le comorbilità e le preferenze del paziente.	I	B
Il trattamento dei fattori di rischio per ASCVD è raccomandato nei soggetti apparentemente sani senza DM, IRC o dislipidemie genetiche/rare o disordini pressori ma che presentano un rischio di MCV molto alto (SCORE2 ≥7.5% se di età <50 anni; SCORE2 ≥10% se di età 50-69 anni; SCORE2-OP ≥15% se di età ≥70 anni).	I	C
Raccomandazione per la comunicazione del rischio di malattia cardiovascolare		
Si raccomanda una discussione informata circa il rischio di MCV ed i benefici derivanti dal trattamento da personalizzare in base alle necessità del singolo paziente.	I	C
Raccomandazioni per i modificatori del rischio di malattia cardiovascolare		
La raccolta routinaria di altri potenziali modificatori del rischio, come gli score di rischio genetici, i biomarcatori circolanti e urinari o i test vascolari o di imaging (in aggiunta alla determinazione del CAC o all'ultrasonografia carotidea per l'identificazione di placche), non è raccomandata.	III	B
Raccomandazioni per la valutazione del rischio di malattia cardiovascolare in particolari condizioni cliniche		
In tutti i pazienti con IRC, con o senza DM, è raccomandato un adeguato screening per ASCVD e per la progressione della malattia renale, compreso il monitoraggio delle variazioni di albuminuria.	I	C
Prima, in maniera regolare durante, e dopo trattamento antitumorale è raccomandato il monitoraggio della disfunzione cardiaca mediante tecniche di imaging e la determinazione dei biomarker circolanti.	I	B
Nei pazienti oncologici in trattamento si raccomanda di eseguire lo screening dei fattori di rischio per ASCVD e di ottimizzare il profilo di rischio per MCV.	I	C
In tutti i pazienti con BPCO si raccomanda di ricercare la presenza di ASCVD e dei fattori di rischio per ASCVD.	I	C
Nei pazienti con ASCVD obesi e ipertesi è indicato uno screening periodico in caso di sonno disturbato (es. domandando "con quale frequenza hai problemi ad addormentarti, o ti capita di rimanere sveglio o di dormire troppo?").	I	C
In caso di disturbi del sonno significativi che persistono a distanza di 4 settimane dall'aver attuato le strategie comportamentali di igiene del sonno, si raccomanda di indirizzare il paziente ad uno specialista.	I	C
Si raccomanda di considerare i disturbi mentali come fattori che influiscono sul rischio di MCV totale, sia quando comportano un significativo deficit funzionale sia quando inducono ad un limitato ricorso ai servizi sanitari.	I	C
Agli adulti di qualsiasi età si raccomanda di cercare di praticare almeno 150-300 min alla settimana di attività fisica aerobica di moderata intensità o 75-150 min alla settimana di attività fisica aerobica vigorosa o una combinazione equivalente delle due, al fine di ridurre la mortalità CV e da ogni causa e la morbilità.	I	A
Agli adulti che non sono in grado di praticare 150 min alla settimana di attività fisica aerobica di moderata intensità si raccomanda di mantenersi attivi quanto più possibile a seconda delle loro capacità e del loro stato di salute.	I	B
Si raccomanda di ridurre la sedentarietà svolgendo almeno attività leggere durante la giornata al fine di ridurre la mortalità CV e da ogni causa e la morbilità.	I	B
Si raccomanda di praticare attività fisica di resistenza, oltre che aerobica, per almeno 2 giorni alla settimana al fine di ridurre la mortalità da ogni causa.	I	B
Raccomandazioni per l'alimentazione e il consumo di alcool		
Si raccomanda una sana alimentazione, in quanto costituisce la pietra miliare per la prevenzione delle MCV in tutti i soggetti.	I	A
Per ridurre il rischio di MCV si raccomanda di adottare la dieta mediterranea o analogo modello alimentare.	I	A
Per ridurre il rischio di MCV si raccomanda di sostituire i grassi saturi con quelli insaturi.	I	A
Per ridurre la PA e il rischio di MCV si raccomanda di limitare il consumo di sale.	I	A
Si raccomanda di scegliere un modello alimentare a prevalenza vegetale, ricco di fibre, che comprenda cereali integrali, frutta, verdura, legumi e noci.	I	B
Si raccomanda di limitare il consumo di alcool ad un massimo di 100 g alla settimana[413-415].	I	B
Si raccomanda di mangiare pesce, preferibilmente grasso, almeno una volta a settimana e di limitare il consumo di carne (e carni lavorate).	I	B
Si raccomanda di limitare il consumo di zuccheri, in particolare di bevande zuccherate, ad un massimo del 10% dell'apporto energetico totale.	I	B

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Raccomandazioni per il peso corporeo		
Per i soggetti sovrappeso od obesi si raccomanda di conseguire una riduzione del peso allo scopo di ridurre la PA, la dislipidemia e il rischio di sviluppare DM di tipo 2, migliorando così il profilo di rischio CV[450,451].	I	A
Sebbene diverse diete risultino efficaci nel conseguire un calo ponderale, nell'ottica del rischio di MCV si raccomanda di mantenere nel tempo una sana alimentazione[452-454].	I	A
Raccomandazioni per l'assistenza sanitaria mentale e gli interventi psicosociali a livello individuale		
I pazienti con disturbi mentali necessitano di maggiore attenzione e supporto per migliorare l'aderenza alle modifiche dello stile di vita e al trattamento farmacologico.	I	C
Nei pazienti con disturbi mentali affetti da ASCVD si raccomandano un'assistenza sanitaria mentale basata sull'evidenza e la cooperazione interdisciplinare.	I	B
Nei pazienti con SC e depressione maggiore non è raccomandato l'uso di SSRI, SNRI e antidepressivi triciclici.	III	B
Raccomandazioni per le strategie di cessazione del fumo		
Smettere di fumare qualsiasi prodotto a base di tabacco, in quanto il fumo costituisce un fattore di rischio indipendente e causale per ASCVD.	I	A
Si raccomanda la cessazione del fumo indipendentemente dall'aumento di peso, in quanto l'incremento ponderale non ne diminuisce i benefici sul rischio di ASCVD.	I	B
Raccomandazione per gli obiettivi di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità		
Nei soggetti apparentemente sani a rischio di MCV alto o molto alto, così come nei pazienti con ASCVD accertata e/o DM, è raccomandato un approccio graduale di intensificazione del trattamento, tenendo in considerazione il rischio di MCV, i benefici derivanti dal trattamento, i modificatori del rischio, le comorbilità e le preferenze del paziente.	I	C
Raccomandazioni per il trattamento farmacologico ipolipemizzante nei soggetti di età <70 anni		
Si raccomanda di prescrivere una terapia con statine ad alta intensità alle dosi massime tollerate per conseguire il target di C-LDL definito in base alla specifica categoria di rischio.	I	A
Nei pazienti con ASCVD accertata è raccomandata la terapia ipolipemizzante mirata al raggiungimento di un target finale[c] di C-LDL <1.4 mmol/l (55 mg/dl) con una riduzione del C-LDL di almeno il 50% rispetto ai valori basali.	I	A
In caso di mancato raggiungimento dei valori target con le statine alla dosi massime tollerate, è raccomandata la terapia combinata con ezetimibe.	I	B
In prevenzione secondaria, in caso di mancato raggiungimento dei valori target di C-LDL con le statine alle dosi massime tollerate in associazione a ezetimibe, è raccomandata la combinazione con un inibitore di PCSK9.	I	A
Nei pazienti con FH a rischio molto alto (cioè con ASCVD o un altro fattore di rischio maggiore), in caso di mancato raggiungimento dei valori target di C-LDL con le statine alle massime dosi tollerate in associazione a ezetimibe, è raccomandata la combinazione con un inibitore di PCSK9.	I	C
La terapia con statine non è raccomandata nelle donne in premenopausa che stanno pianificando una gravidanza o che non stiano utilizzando adeguate misure contraccettive.	III	C
Raccomandazione per il trattamento farmacologico dei pazienti con ipertrigliceridemia		
Nei soggetti ad alto rischio con ipertrigliceridemia [trigliceridi >2.3 mmol/l (200 mg/dl)] è raccomandato il trattamento con statine quale terapia di prima scelta per ridurre il rischio di MCV.	I	A
Raccomandazioni per il trattamento delle dislipidemie nei soggetti anziani (≥70 anni)		
Nei soggetti anziani con ASCVD, analogamente ai pazienti più giovani, è raccomandato il trattamento con statine.	I	A
In presenza di danno renale significativo e/o di possibili interazioni farmacologiche, si raccomanda di iniziare il trattamento con statine a basse dosi.	I	C
Raccomandazioni per il trattamento delle dislipidemie nei pazienti diabetici		
Nei pazienti con DM di tipo 2 a rischio molto alto (cioè con ASCVD accertata e/o TOD severo) è raccomandata una terapia ipolipemizzante intensiva mirata a conseguire un target finale di C-LDL <1.4 mmol/l (55 mg/dl) con una riduzione del C-LDL di almeno il 50% rispetto ai valori basali.	I	A
Nei pazienti ad alto rischio con DM di tipo 2 di età >40 anni è raccomandata una terapia ipolipemizzante volta a conseguire un target finale di C-LDL <1.8 mmol/l (70 mg/dl) con una riduzione del C-LDL di almeno il 50% rispetto ai valori basali.	I	A

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Raccomandazioni per il trattamento delle dislipidemie nei pazienti con insufficienza renale cronica moderato-severa (stadi 3-5 della Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)		
Nei pazienti con IRC in stadio 3-5 non dializzati è raccomandata la terapia con statine da sole o in associazione ad ezetimibe.	I	A
Nei pazienti con IRC dializzati che non presentano ASCVD non è raccomandato il trattamento con statine.	III	A
Raccomandazioni per la gestione clinica dell'ipertensione arteriosa		
Classificazione della PA		
Si raccomanda di classificare la PA come ottimale, normale, normale-alta, o come ipertensione di grado 1-3 sulla base della PA clinica.	I	C
Diagnosi di ipertensione arteriosa		
Si raccomanda di basare la diagnosi di ipertensione su: • Ripetute misurazioni della PA clinica in occasione di più visite, fatta eccezione per i casi di ipertensione severa (di grado 3 e specie nei pazienti ad alto rischio) oppure • Misurazione della PA al di fuori dell'ambiente medico mediante ABPM e/o HBPM quando possibile.	I I	C C
Valutazione dell'HMOD		
Per valutare la presenza di HMOD è raccomandata in tutti i pazienti la misurazione di creatinina sierica, eGFR, elettroliti e ACR. In tutti i pazienti è raccomandata l'esecuzione di un ECG a 12 derivazioni e in quelli con alterazioni ECG o segni/sintomi di disfunzione VS è raccomandato l'esame ecocardiografico. La fundoscopia o l'imaging retinico sono raccomandati nei pazienti con ipertensione di grado 2 o 3 e in tutti i pazienti ipertesi con DM.	I	B
Valori soglia per iniziare il trattamento farmacologico antipertensivo		
Nei pazienti con ipertensione di grado 1 si raccomanda di iniziare il trattamento sulla base del rischio assoluto di MCV, del beneficio lifetime stimato e della presenza di HMOD.	I	C
Nei pazienti con ipertensione di grado 2 o superiore è raccomandato il trattamento farmacologico.	I	A
Obiettivi terapeutici di PA clinica		
In tutti i pazienti ipertesi si raccomanda inizialmente di conseguire un target pressorio <140/90 mmHg e di individualizzare i target di PA successivi in base all'età e alle specifiche comorbilità.	I	A
Nella maggior parte dei pazienti di età compresa tra 18-69 anni in trattamento antipertensivo si raccomanda di conseguire un target finale di PAS nel range di 120-130 mmHg.	I	A
Nei pazienti di età ≥70 anni in trattamento antipertensivo si raccomanda di conseguire un target di PAS compreso generalmente tra <140 e 130 mmHg se tollerato.	I	A
In tutti i pazienti in trattamento antipertensivo si raccomanda un target di PAD <80 mmHg.	I	A
Trattamento dell'ipertensione: interventi sullo stile di vita		
Gli interventi sullo stile di vita sono raccomandati nei soggetti con PA normale-alta o superiore.	I	A
Trattamento dell'ipertensione: terapia farmacologica		
Nella maggior parte dei pazienti si raccomanda di iniziare il trattamento antipertensivo con un'associazione di due farmaci, preferibilmente con terapia di combinazione in compressa singola, fatta eccezione per i pazienti anziani e fragili e per quelli a basso rischio con ipertensione di grado 1 (specie in presenza di PAS <150 mmHg).	I	B
Si raccomanda di prediligere la combinazione di un bloccante del RAS (ACE-inibitore o ARB) con un CCB o un diuretico, ma possono essere utilizzate altre combinazioni delle cinque principali classi di farmaci (ACE-inibitori, ARB, beta-bloccanti, CCB, diuretici tiazidici/simil-tiazidici).	I	A
Qualora la terapia di associazione con due farmaci sia inefficace nel conseguire il controllo pressorio, si raccomanda di intensificare il trattamento passando ad una triplice combinazione costituita generalmente da un bloccante del RAS associato a un CCB e un diuretico tiazidico o simil-tiazidico, preferibilmente come terapia di combinazione in compressa singola.	I	A
Qualora la triplice combinazione sia inefficace nel conseguire il controllo pressorio, si raccomanda di intensificare il trattamento aggiungendo lo spironolattone o, in caso di intolleranza, un altro diuretico come l'amiloride o un altro diuretico ad alte dosi, un alfa-bloccante o un beta-bloccante o la clonidina.	I	B
Non è raccomandata l'associazione di due bloccanti del RAS.	III	A

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti diabetici		
Stile di vita		
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
Si raccomanda di ridurre l'apporto calorico per facilitare la perdita di peso o prevenire o rallentare l'aumento di peso.	I	B
Target glicemici		
Nella maggior parte degli adulti con DM di tipo 1 o 2 si raccomandano valori target di HbA1c <7.0% (53 mmol/mol) per ridurre il rischio di MCV e di complicanze microvascolari correlate al DM.	I	A
Trattamento dell'iperglicemia e rischio di ASCVD/complicanze cardiorenali		
La metformina è raccomandata come terapia di prima scelta nella maggior parte dei pazienti senza pregressa ASCVD, IRC o SC, previa valutazione della funzione renale.	I	B
Nei pazienti con DM di tipo 2 e ASCVD è raccomandato l'uso di GLP-1RA o di inibitori di SGLT2 dai comprovati benefici sull'outcome al fine di migliorare l'outcome CV e/o cardiorenale.	I	A
Nei pazienti con DM di tipo 2 e IRC è raccomandato l'uso di un inibitore di SGLT2 per migliorare l'outcome dell'ASCVD e/o cardiorenale.	I	A
Nei pazienti con DM di tipo 2 e HFrEF è raccomandato l'uso di un inibitore di SGLT2 dai comprovati benefici sull'outcome per ridurre le ospedalizzazioni per SC e la mortalità CV.	I	A
Raccomandazioni per la terapia antitrombotica		
L'aspirina 75-100 mg/die è raccomandata per la prevenzione secondaria delle MCV.	I	A
Il clopidogrel 75 mg/die è raccomandato per la prevenzione secondaria in caso di intolleranza all'aspirina.	I	B
L'uso concomitante di un inibitore di pompa protonica è raccomandato nei pazienti in trattamento con antiaggreganti piastrinici che sono ad alto rischio di sanguinamento gastrointestinale.	I	A
La terapia antipiastrinica non è raccomandata nei soggetti a rischio CV moderato-basso in quanto aumenta il rischio di emorragie maggiori.	III	A
Raccomandazione per la riabilitazione cardiaca		
Nei pazienti che sono andati incontro ad eventi di ASCVD e/o sono stati sottoposti a rivascolarizzazione così come nei pazienti con SC (soprattutto se con HFrEF) è raccomandata la partecipazione a programmi di prevenzione e di EBCR multidisciplinari, esaustivi e strutturati condotti sotto supervisione al fine di migliorare l'outcome.	I	A
Raccomandazione per le politiche di intervento a livello di popolazione		
Si raccomanda di implementare misure volte a ridurre l'inquinamento atmosferico, ivi inclusa la riduzione dell'emissione di particolato e di inquinanti gassosi, dell'uso di carburanti fossili e limitare le emissioni di anidride carbonica al fine di ridurre la morbilità e la mortalità correlate alle MCV.	I	C
Raccomandazioni per i pazienti con malattia coronarica		
L'aspirina 75-100 mg/die è raccomandata nei pazienti con pregresso infarto miocardico o sottoposti a rivascolarizzazione.	I	A
Nei pazienti con SCA è raccomandata la DAPT per 12 mesi con aspirina e un inibitore del recettore $P2Y_{12}$, a meno che non sussistano controindicazioni come un eccessivo rischio emorragico.	I	A
Nei pazienti con SCC sottoposti a stenting coronarico, indipendentemente dal tipo di stent utilizzato, è raccomandata la DAPT per 6 mesi con aspirina e clopidogrel 75 mg/die, a meno che non sia indicata una durata più breve (1-3 mesi) in ragione del rischio o del verificarsi di eventi emorragici potenzialmente fatali.	I	A
Gli ACE-inibitori (o gli ARB) sono raccomandati nei pazienti con indicazione al loro impiego per altre condizioni (es. SC, ipertensione o DM).	I	A
I beta-bloccanti sono raccomandati nei pazienti con disfunzione VS o SC sistolico.	I	A
Nei pazienti con ASCVD accertata è raccomandata una terapia ipolipemizzante volta a conseguire valori di C-LDL <1.4 mmol/l (55 mg/dl) e una riduzione ≥50% rispetto ai valori basali.	I	A
Raccomandazioni per il trattamento farmacologico e non farmacologico dai comprovati benefici sull'outcome clinico, inclusa la morbilità e la mortalità cardiovascolare, nei pazienti sintomatici (in classe NYHA II-IV) con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ridotta (FEVS <40%)		
Si raccomanda di inserire i pazienti con SC in un programma completo di RC per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità.	I	A

(continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Nei pazienti sintomatici stabili con HFrEF si raccomanda la EBCR per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC.	I	A
Si raccomanda di sottoporre a screening i pazienti con SC per identificare e, laddove siano disponibili trattamenti sicuri ed efficaci, trattare le comorbilità CV e non CV non solo per alleviare i sintomi ma anche per migliorare la prognosi.	I	A
Gli ACE-inibitori, in aggiunta ai beta-bloccanti e agli MRA, sono raccomandati nei pazienti sintomatici con HFrEF per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità.	I	A
I beta-bloccanti, in aggiunta agli ACE-inibitori (o ARNI) e agli MRA, sono raccomandati nei pazienti stabili con HFrEF sintomatico per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità.	I	A
Gli MRA sono raccomandati nei pazienti con HFrEF già in trattamento con ACE-inibitori (o ARNI) e beta-bloccanti per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità.	I	A
Sacubitril/valsartan è raccomandato in sostituzione dell'ACE-inibitore nei pazienti con HFrEF per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità.	I	B
Gli ARB sono raccomandati per ridurre il rischio ospedalizzazione per SC e la mortalità CV nei pazienti sintomatici con HFrEF che sono intolleranti agli ACE-inibitori e/o ARNI (in questi pazienti devono essere somministrati anche un beta-bloccante e un MRA).	I	B
Dapagliflozin ed empagliflozin, in aggiunta alla terapia ottimale con ACE-inibitori (o ARNI), beta-bloccanti e MRA, sono raccomandati nei pazienti con HFrEF per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e la mortalità.	I	A
I diuretici sono raccomandati per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC nei pazienti con HFrEF che presentano segni e/o sintomi di congestione.	I	C
Raccomandazioni per i pazienti con malattia cerebrovascolare		
Nei pazienti con eventi cerebrovascolari si raccomanda un'appropriata terapia farmacologica oltre alle modifiche dello stile di vita.	I	A
Nei pazienti con ictus ischemico o TIA si raccomanda la terapia antitrombotica preventiva; la scelta del farmaco antitrombotico dipende dal meccanismo dell'evento. Nei pazienti con ictus ischemico non cardioembolico o TIA è raccomandata la terapia antiaggregante piastrinica, mentre nei pazienti con ictus ischemico cardioembolico o TIA è raccomandata la terapia anticoagulante.	I	A
Nei pazienti con ictus ischemico non cardioembolico o TIA è raccomandata la terapia preventiva con aspirina da sola o in associazione a dipiridamolo, o con solo clopidogrel.	I	A
Nei pazienti con ictus o TIA che presentano valori di PA ≥140/90 mmHg è raccomandata la terapia antipertensiva.	I	A
Raccomandazioni per la terapia medica ottimale nei pazienti con arteriopatia degli arti inferiori		
In tutti i pazienti con LEAD è raccomandata la cessazione del fumo.	I	B
In tutti i pazienti con LEAD è raccomandata una sana alimentazione e la pratica di attività fisica.	I	C
Nei pazienti con claudicatio intermittens: • È raccomandato l'allenamento fisico sotto supervisione.	I	A
• È raccomandato l'allenamento fisico senza supervisione quando questa non sia fattibile o disponibile.	I	C
Nei pazienti con LEAD sintomatica è raccomandata la terapia antiaggregante piastrinica.	I	C
Nei pazienti ipertesi con LEAD si raccomanda di mantenere i valori pressori <140/90 mmHg.	I	A
Nei pazienti diabetici con LEAD si raccomanda uno stretto controllo della glicemia.	I	A
Raccomandazioni per la terapia medica ottimale nei pazienti con insufficienza renale cronica		
Nei pazienti con DM, ipertensione e albuminuria è raccomandato il trattamento con ACE-inibitori o ARB con titolazione alle dosi massime tollerate approvate.	I	B
La terapia di combinazione con ACE-inibitori e ARB non è raccomandata.	III	C
Raccomandazioni per le modifiche dello stile di vita e il trattamento dei fattori di rischio e delle patologie concomitanti nei pazienti con fibrillazione atriale		
Si raccomanda che l'identificazione e il trattamento dei fattori di rischio e delle patologie concomitanti siano parte integrante del trattamento.	I	B
Si raccomandano le modifiche dello stile di vita e una terapia mirata delle condizioni concomitanti per ridurre il burden della FA e la severità dei sintomi.	I	B
Nei pazienti ipertesi con FA si raccomanda di conseguire un buon controllo dei valori pressori per ridurre le recidive di FA e il rischio di ictus e di sanguinamento.	I	B

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

ABPM, monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa; ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ACR, rapporto albumina/creatinina; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; ARNI, inibitore del recettore dell'angiotensina e della neprilisina; ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; CAC, calcio coronarico; CCB, calcioantagonista; C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; CV, cardiovascolare; DAPT, duplice terapia antiaggregante piastrinica; DM, diabete mellito; EBCR, riabilitazione cardiaca basata sull'esercizio fisico; ECG, elettrocardiogramma; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; FA, fibrillazione atriale; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; FH, ipercolesterolemia familiare; GLP-1RA, agonista recettoriale del glucagon-like peptide 1; HbA1c, emoglobina glicata; HBPM, monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; HMOD, danno d'organo mediato dall'ipertensione; IRC, insufficienza renale cronica; LEAD, arteriopatia degli arti inferiori; MCV, malattia cardiovascolare; MRA, antagonista del recettore dei mineralcorticoidi; NYHA, New York Heart Association; PA, pressione arteriosa; PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica; PCSK9, proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9; RC, riabilitazione cardiaca; SC, scompenso cardiaco; SCA, sindrome coronarica acuta; SCC, sindrome coronarica cronica; SCORE2, Systematic Coronary Risk Estimation 2; SCORE2-OP, Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2; SNRI, inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina; RAS, sistema renina-angiotensina; SSRI, inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina; TIA, attacco ischemico transitorio; TOD, danno d'organo; VS, ventricolare sinistra.
[a]Classe della raccomandazione.
[b]Livello di evidenza.

10. INDICATORI DI QUALITÀ

Gli indicatori di qualità (IQ) sono strumenti che possono essere utilizzati sia per valutare la qualità dell'assistenza, in termini di processi di cura ed outcome clinico[730], sia per migliorare l'aderenza alle raccomandazioni delle linee guida, mediante un controllo della qualità ed un approccio di benchmarking da parte degli erogatori dell'assistenza[831]. Come tali, il loro ruolo nel guidare il miglioramento della qualità è sempre più riconosciuto e suscita l'interesse delle autorità sanitarie, delle organizzazioni professionali e del settore pubblico e privato[832].

L'ESC ritiene sia necessario misurare e riportare la qualità e gli outcome delle cure CV e, in quest'ottica, uno degli aspetti riguarda lo sviluppo e l'implementazione di IQ per le MCV. Ad oggi, utilizzando una metodologia descritta in una precedente pubblicazione[832], è stata prodotta una prima tranche di IQ per le condizioni CV[833,834]. Allo scopo di facilitare le iniziative di miglioramento della qualità, gli IQ specifici correlati a ciascuna patologia sono stati inclusi nelle relative linee guida di pratica clinica dell'ESC[215,680]. Ciò è ulteriormente rafforzato dalla loro integrazione nei registri dell'ESC, come l'EORP (EURObservational Research Programme) e il progetto EuroHeart (European Unified Registries On Heart Care Evaluation and Randomized Trials)[835].

Per la prevenzione delle MCV sono disponibili IQ per condizioni specifiche, quali il trattamento dell'ipertensione arteriosa[836] e il trattamento delle dislipidemie in prevenzione secondaria[837], ma manca ancora un set completo di IQ che comprenda l'intero spettro della prevenzione delle MCV in senso lato. Tale set di IQ potrebbe valutare l'adozione e l'aderenza alle raccomandazioni fornite in queste linee guida e potrebbe essere applicato retrospettivamente per valutare l'erogazione delle cure basate sull'evidenza. Pertanto, in conformità con le altre linee guida di pratica clinica dell'ESC e parallelamente alla stesura di queste linee guida, sono stati sviluppati e definiti una serie di IQ per la prevenzione delle MCV ed i risultati saranno oggetto di una pubblicazione a sé stante.

11. MATERIALE SUPPLEMENTARE

Il materiale supplementare è disponibile sul sito web dello *European Heart Journal* ed è accessibile anche tramite il sito web dell'ESC alla pagina www.escardio.org/guidelines.

BIBLIOGRAFIA

1. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Ryden L, Hoes A, Grobbee D, Maggioni A, Marques-Vidal P, Jennings C, Abreu A, Aguiar C, Badariene J, Bruthans J, Cifkova R, Davletov K, Dilic M, Dolzhenko M, Gaita D, Gotcheva N, Hasan-Ali H, Jankowski P, Lionis C, Mancas S, Milicic D, Mirrakhimov E, Oganov R, Pogosova N, Reiner Z, Vulic D, Wood D. Primary prevention efforts are poorly developed in people at high cardiovascular risk: a report from the European Society of Cardiology EURObservational Research Programme EUROASPIRE V survey in 16 European countries. Eur J Prev Cardiol 2020:2047487320908698.

2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Lochen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S, ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016;37:2315-2381.

3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020;41:111-188.

4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018;39:3021-3104.

5. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Juni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Ostgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferovic PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2020;41:255-323.

6. Jorgensen T, Jacobsen RK, Toft U, Aadahl M, Glumer C, Pisinger C. Effect of screening and lifestyle counselling on incidence of ischaemic heart disease in general population: Inter99 randomised trial. BMJ 2014;348:g3617.

7. Ebrahim S, Taylor F, Ward K, Beswick A, Burke M, Davey Smith G. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev 2011:CD001561.

8. Kennedy O, Su F, Pears R, Walmsley E, Roderick P. Evaluating the effectiveness of the NHS Health Check programme in South England: a quasi-randomised controlled trial. BMJ Open 2019;9:e029420.

9. Krogsboll LT, Jorgensen KJ, Gotzsche PC. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease. Cochrane Database Syst Rev 2019;1:CD009009.

10. Si S, Moss JR, Sullivan TR, Newton SS, Stocks NP. Effectiveness of general practice-based health checks: a systematic review and meta-analysis. Br J Gen Pract 2014;64:e47-53.

11. Patel R, Barnard S, Thompson K, Lagord C, Clegg E, Worrall R, Evans T, Carter S, Flowers J, Roberts D, Nuttall M, Samani NJ, Robson J, Kearney M, Deanfield J, Waterall J. Evaluation of the uptake and delivery of the NHS Health Check programme in England, using primary care data from 9.5 million people: a cross-sectional study. BMJ Open 2020;10:e042963.

12. Mehta S, Wells S, Grey C, Riddell T, Kerr A, Marshall R, Ameratunga S,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

Harrison J, Kenealy T, Bramley D, Chan WC, Thornley S, Sundborn G, Jackson R. Initiation and maintenance of cardiovascular medications following cardiovascular risk assessment in a large primary care cohort: PREDICT CVD-16. Eur J Prev Cardiol 2014;21:192-202.
13. Chamnan P, Simmons RK, Khaw KT, Wareham NJ, Griffin SJ. Estimating the population impact of screening strategies for identifying and treating people at high risk of cardiovascular disease: modelling study. BMJ 2010;340:c1693.
14. Lindholt JS, Sogaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial. Lancet 2017;390:2256-2265.
15. Christensen B, Engberg M, Lauritzen T. No long-term psychological reaction to information about increased risk of coronary heart disease in general practice. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2004;11:239-243.
16. Nielsen AD, Videbech P, Gerke O, Petersen H, Jensen JM, Sand NP, Egstrup K, Larsen ML, Mickley H, Diederichsen AC. Population screening for coronary artery calcification does not increase mental distress and the use of psychoactive medication. J Thorac Imaging 2012;27:202-206.
17. Lokkegaard T, Andersen JS, Jacobsen RK, Badsberg JH, Jorgensen T, Pisinger C. Psychological consequences of screening for cardiovascular risk factors in an unselected general population: results from the Inter99 randomised intervention study. Scand J Public Health 2015;43:102-110.
18. Jorgensen T, Ladelund S, Borch-Johnsen K, Pisinger C, Schrader AM, Thomsen T, Glumer C, Ibsen H, Mortensen EL. Screening for risk of cardiovascular disease is not associated with mental distress: the Inter99 study. Prev Med 2009;48:242-246.
19. Piper MA, Evans CV, Burda BU, Margolis KL, O'Connor E, Smith N, Webber E, Perdue LA, Bigler KD, Whitlock EP. Screening for High Blood Pressure in Adults: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD); 2014.
20. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, Watts GF, Boren J, Fazio S, Horton JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, van de Sluis B, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano AL. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J 2017;38:2459-2472.
21. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376:1670-1681.
22. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet 2012;380:581-590.
23. Pencina KM, Thanassoulis G, Wilkins JT, Vasan RS, Navar AM, Peterson ED, Pencina MJ, Sniderman AD. Trajectories of non-HDL cholesterol across midlife: implications for cardiovascular prevention. J Am Coll Cardiol 2019;74:70-79.
24. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. JAMA 2009;302:1993-2000.
25. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, Drenos F, Lanktree MB, Nelson CP, Dale CE, Padmanabhan S, Finan C, Swerdlow DI, Tragante V, van Iperen EP, Sivapalaratnam S, Shah S, Elbers CC, Shah T, Engmann J, Giambartolomei C, White J, Zabaneh D, Sofat R, McLachlan S, UCLEB consortium, Doevendans PA, Balmforth AJ, Hall AS, North KE, Almoguera B, Hoogeveen RC, Cushman M, Fornage M, Patel SR, Redline S, Siscovick DS, Tsai MY, Karczewski KJ, Hofker MH, Verschuren WM, Bots ML, van der Schouw YT, Melander O, Dominiczak AF, Morris R, Ben-Shlomo Y, Price J, Kumari M, Baumert J, Peters A, Thorand B, Koenig W, Gaunt TR, Humphries SE, Clarke R, Watkins H, Farrall M, Wilson JG, Rich SS, de Bakker PI, Lange LA, Davey Smith G, Reiner AP, Talmud PJ, Kivimaki M, Lawlor DA, Dudbridge F, Samani NJ, Keating BJ, Hingorani AD, Casas JP. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. Eur Heart J 2015;36:539-550.
26. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, Hindy G, Holm H, Ding EL, Johnson T, Schunkert H, Samani NJ, Clarke R, Hopewell JC, Thompson JF, Li M, Thorleifsson G, Newton-Cheh C, Musunuru K, Pirruccello JP, Saleheen D, Chen L, Stewart A, Schillert A, Thorsteinsdottir U, Thorgeirsson G, Anand S, Engert JC, Morgan T, Spertus J, Stoll M, Berger K, Martinelli N, Girelli D, McKeown PP, Patterson CC, Epstein SE, Devaney J, Burnett MS, Mooser V, Ripatti S, Surakka I, Nieminen MS, Sinisalo J, Lokki ML, Perola M, Havulinna A, de Faire U, Gigante B, Ingelsson E, Zeller T, Wild P, de Bakker PI, Klungel OH, Maitland-van der Zee AH, Peters BJ, de Boer A, Grobbee DE, Kamphuisen PW, Deneer VH, Elbers CC, Onland-Moret NC, Hofker MH, Wijmenga C, Verschuren WM, Boer JM, van der Schouw YT, Rasheed A, Frossard P, Demissie S, Willer C, Do R, Ordovas JM, Abecasis GR, Boehnke M, Mohlke KL, Daly MJ, Guiducci C, Burtt NP, Surti A, Gonzalez E, Purcell S, Gabriel S, Marrugat J, Peden J, Erdmann J, Diemert P, Willenborg C, Konig IR, Fischer M, Hengstenberg C, Ziegler A, Buysschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F, Fox KA, El Mokhtari NE, Rubin D, Schrezenmeir J, Schreiber S, Schafer A, Danesh J, Blankenberg S, Roberts R, McPherson R, Watkins H, Hall AS, Overvad K, Rimm E, Boerwinkle E, Tybjaerg-Hansen A, Cupples LA, Reilly MP, Melander O, Mannucci PM, Ardissino D, Siscovick D, Elosua R, Stefansson K, O'Donnell CJ, Salomaa V, Rader DJ, Peltonen L, Schwartz SM, Altshuler D, Kathiresan S. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a Mendelian randomisation study. Lancet 2012;380:572-580.
27. Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Stene MC, Sethi AA, Remaley AT, Schnohr P, Grande P, Tybjaerg-Hansen A. Association of loss-of-function mutations in the ABCA1 gene with high-density lipoprotein cholesterol levels and risk of ischemic heart disease. JAMA 2008;299:2524-2532.
28. HPS3/TIMI55_REVEAL Collaborative Group, Bowman L, Hopewell JC, Chen F, Wallendszus K, Stevens W, Collins R, Wiviott SD, Cannon CP, Braunwald E, Sammons E, Landray MJ. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. N Engl J Med 2017;377:1217-1227.
29. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, Amann M, Anderson HR, Andrews KG, Aryee M, Atkinson C, Bacchus LJ, Bahalim AN, Balakrishnan K, Balmes J, Barker-Collo S, Baxter A, Bell ML, Blore JD, Blyth F, Bonner C, Borges G, Bourne R, Boussinesq M, Brauer M, Brooks P, Bruce NG, Brunekreef B, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Bull F, Burnett RT, Byers TE, Calabria B, Carapetis J, Carnahan E, Chafe Z, Charlson F, Chen H, Chen JS, Cheng AT, Child JC, Cohen A, Colson KE, Cowie BC, Darby S, Darling S, Davis A, Degenhardt L, Dentener F, Des Jarlais DC, Devries K, Dherani M, Ding EL, Dorsey ER, Driscoll T, Edmond K, Ali SE, Engell RE, Erwin PJ, Fahimi S, Falder G, Farzadfar F, Ferrari A, Finucane MM, Flaxman S, Fowkes FG, Freedman G, Freeman MK, Gakidou E, Ghosh S, Giovannucci E, Gmel G, Graham K, Grainger R, Grant B, Gunnell D, Gutierrez HR, Hall W, Hoek HW, Hogan A, Hosgood HD, 3rd, Hoy D, Hu H, Hubbell BJ, Hutchings SJ, Ibeanusi SE, Jacklyn GL, Jasrasaria R, Jonas JB, Kan H, Kanis JA, Kassebaum N, Kawakami N, Khang YH, Khatibzadeh S, Khoo JP, Kok C, Laden F, Lalloo R, Lan Q, Lathlean T, Leasher JL, Leigh J, Li Y, Lin JK, Lipshultz SE, London S, Lozano R, Lu Y, Mak J, Malekzadeh R, Mallinger L, Marcenes W, March L, Marks R, Martin R, McGale P, McGrath J, Mehta S, Mensah GA, Merriman TR, Micha R, Michaud C, Mishra V, Mohd Hanafiah K, Mokdad AA, Morawska L, Mozaffarian D, Murphy T, Naghavi M, Neal B, Nelson PK, Nolla JM, Norman R, Olives C, Omer SB, Orchard J, Osborne R, Ostro B, Page A, Pandey KD, Parry CD, Passmore E, Patra J, Pearce N, Pelizzari PM, Petzold M, Phillips MR, Pope D, Pope CA, 3rd, Powles J, Rao M, Razavi H, Rehfuess EA, Rehm JT, Ritz B, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, Rodriguez-Portales JA, Romieu I, Room R, Rosenfeld LC, Roy A, Rushton L, Salomon JA, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Sapkota A, Seedat S, Shi P, Shield K, Shivakoti R, Singh GM, Sleet DA, Smith E, Smith KR, Stapelberg NJ, Steenland K, Stockl H, Stovner LJ, Straif K, Straney L, Thurston GD, Tran JH, Van Dingenen R, van Donkelaar A, Veerman JL, Vijayakumar L, Weintraub R, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams W, Wilson N, Woolf AD, Yip P, Zielinski JM, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M, AlMazroa MA, Memish ZA. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:2224-2260.
30. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002;360:1903-1913.
31. Whelton SP, McEvoy JW, Shaw L, Psaty BM, Lima JAC, Budoff M, Nasir K, Szklo M, Blumenthal RS, Blaha MJ. Association of normal systolic blood pressure level with cardiovascular disease in the absence of risk factors. JAMA Cardiol 2020;5:1011-1018.
32. Wills AK, Lawlor DA, Matthews FE, Sayer AA, Bakra E, Ben-Shlomo Y, Benzeval M, Brunner E, Cooper R, Kivimaki M, Kuh D, Muniz-Terrera G, Hardy R. Life course trajectories of systolic blood pressure using longitudinal data from eight UK cohorts. PLoS Med 2011;8:e1000440.
33. Ji H, Niiranen TJ, Rader F, Henglin M, Kim A, Ebinger JE, Claggett B, Merz CNB, Cheng S. Sex differences in blood pressure associations with cardiovascular outcomes. Circulation 2021;143:761-763.
34. Ji H, Kim A, Ebinger JE, Niiranen TJ, Claggett BL, Bairey Merz CN, Cheng S. Sex differences in blood pressure trajectories over the life course. JAMA Cardiol 2020;5:19-26.
35. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. BMJ 2004;328:1519.
36. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. BMJ 1998;316:1043-1047.
37. Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Lancet 2011;378:1297-1305.
38. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2018;392:1923_1994.
39. Lv X, Sun J, Bi Y, Xu M, Lu J, Zhao L, Xu Y. Risk of all-cause mortality and cardiovascular disease associated with secondhand smoke exposure: a systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol 2015;199:106-115.
40. Gupta R, Gupta S, Sharma S, Sinha DN, Mehrotra R. Risk of coronary heart disease among smokeless tobacco users: results of systematic review and meta-analysis of global data. Nicotine Tob Res 2019;21:25-31.
41. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet 2010;375:2215-2222.
42. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. Lancet 2014;383:1973-1980.
43. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. Lancet 2017;390:2627-2642.
44. Sun YQ, Burgess S, Staley JR, Wood AM, Bell S, Kaptoge SK, Guo Q, Bolton TR, Mason AM, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Vie GA, Bjorngaard JH, Kinge JM, Chen Y, Mai XM. Body mass index and all cause mortality in HUNT and UK Biobank studies: linear and non-linear mendelian randomisation analyses. BMJ 2019;364:l1042.
45. Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E, Bhupathiraju Sh N, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, Berrington de Gonzalez A, Cairns BJ, Huxley R, Jackson Ch L, Joshy G, Lewington S, Manson JE, Murphy N, Patel AV, Samet JM, Woodward M, Zheng W, Zhou M, Bansal N, Barricarte A, Carter B, Cerhan JR, Smith GD, Fang X, Franco OH, Green J, Halsey J, Hildebrand JS, Jung KJ, Korda RJ, McLerran DF, Moore SC, O'Keeffe LM, Paige E, Ramond A, Reeves GK, Rolland B, Sacerdote C, Sattar N, Sofianopoulou E, Stevens J, Thun M, Ueshima H, Yang L, Yun YD, Willeit P, Banks E, Beral V, Chen Z, Gapstur SM, Gunter MJ, Hartge P, Jee SH, Lam TH, Peto R, Potter JD, Willett WC, Thompson SG, Danesh J, Hu FB. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. Lancet 2016;388:776-786.
46. Aune D, Sen A, Prasad M, Norat T, Janszky I, Tonstad S, Romundstad P, Vatten LJ. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. BMJ 2016;353:i2156.
47. Emerging Risk Factors Collaboration, Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, Thompson A, Sarwar N, Kizer JR, Lawlor DA, Nordestgaard BG, Ridker P, Salomaa V, Stevens J, Woodward M, Sattar N, Collins R, Thompson SG, Whitlock G, Danesh J. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. Lancet 2011;377:1085-1095.
48. World Health Organization. Gender and health. https://www.who.int/healthtopics/gender#tab=tab_1 (4 June 2021).
49. Global Health 50/50. Gender and global health. https://globalhealth5050.org/gender-and-global-health (4 June 2021).
50. Mauvais-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, Brinton RD, Carrero JJ, DeMeo DL, De Vries GJ, Epperson CN, Govindan R, Klein SL, Lonardo A, Maki PM, McCullough LD, Regitz-Zagrosek V, Regensteiner JG, Rubin JB, Sandberg K, Suzuki A. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. Lancet 2020;396:565-582.
51. Peters SAE, Muntner P, Woodward M. Sex differences in the prevalence of, and trends in, cardiovascular risk factors, treatment, and control in the United States, 2001 to 2016. Circulation 2019;139:1025-1035.
52. Lee CMY, Mnatzaganian G, Woodward M, Chow CK, Sitas F, Robinson S, Huxley RR. Sex disparities in the management of coronary heart disease in general practices in Australia. Heart 2019;105:1898-1904.
53. Cushman M, Shay CM, Howard VJ, Jimenez MC, Lewey J, McSweeney JC, Newby LK, Poudel R, Reynolds HR, Rexrode KM, Sims M, Mosca LJ, American Heart Association. Ten-year differences in women's awareness related to coronary heart disease: results of the 2019 American Heart Association National Survey: a special report from the American Heart Association. Circulation 2021;143:e239-e248.
54. Pelletier R, Khan NA, Cox J, Daskalopoulou SS, Eisenberg MJ, Bacon SL, Lavoie KL, Daskupta K, Rabi D, Humphries KH, Norris CM, Thanassoulis G, Behlouli H, Pilote L, GENESIS-PRAXY Investigators. Sex versus gender-related characteristics: which predicts outcome after acute coronary syndrome in the young? J Am Coll Cardiol 2016;67:127-135.
55. Bots SH, Groepenhoff F, Eikendal ALM, Tannenbaum C, Rochon PA, Regitz-Zagrosek V, Miller VM, Day D, Asselbergs FW, den Ruijter HM. Adverse drug reactions to guideline-recommended heart failure drugs in women: a systematic review of the literature. JACC Heart Fail 2019;7:258-266.
56. Regitz-Zagrosek V, Seeland U. Sex and gender differences in clinical medicine. Handb Exp Pharmacol 2012:3-22.
57. Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, Suever JD, Leader JB, Hartzel DN, Kirchner HL, Manus JNA, James N, Ayar Z, Gladding P, Good CW, Cleland JGF, Fornwalt BK. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? Eur Heart J 2020;41:1249-1257.
58. Chung AK, Das SR, Leonard D, Peshock RM, Kazi F, Abdullah SM, Canham RM, Levine BD, Drazner MH. Women have higher left ventricular ejection fractions than men independent of differences in left ventricular volume: the Dallas Heart Study. Circulation 2006;113:1597-1604.
59. Maas A, Rosano G, Cifkova R, Chieffo A, van Dijken D, Hamoda H, Kunadian V, Laan E, Lambrinoudaki I, Maclaran K, Panay N, Stevenson JC, van Trotsenburg M, Collins P. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. Eur Heart J 2021;42:967-984.
60. Glasziou PP, Irwig LM. An evidence based approach to individualising treatment. BMJ 1995;311:1356-1359.
61. Dorresteijn JA, Visseren FL, Ridker PM, Wassink AM, Paynter NP, Steyerberg EW, van der Graaf Y, Cook NR. Estimating treatment effects for individual patients based on the results of randomised clinical trials. BMJ 2011;343:d5888.
62. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJ, Chalmers J, Heerspink HJ, Lee BJ, Perkins RM, Rossing P, Sairenchi T, Tonelli M, Vassalotti JA, Yamagishi K, Coresh J, de Jong PE, Wen CP, Nelson RG, Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. Lancet 2012;380:1662-1673.
63. Robbins JM, Strauss G, Aron D, Long J, Kuba J, Kaplan Y. Mortality rates and diabetic foot ulcers: is it time to communicate mortality risk to patients with diabetic foot ulceration? J Am Podiatr Med Assoc 2008;98:489-493.
64. Brownrigg JR, Hughes CO, Burleigh D, Karthikesalingam A, Patterson BO, Holt PJ, Thompson MM, de Lusignan S, Ray KK, Hinchliffe RJ. Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol 2016;4:588-597.
65. International Society of Nephrology. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. https://kdigo.org/wp-content/uploads/2020/10/KDIGO-2020-Diabetes-in-CKD-GL.pdf (4 June 2021).
66. Cersosimo E, Johnson EL, Chovanes C, Skolnik N. Initiating therapy in patients newly diagnosed with type 2 diabetes: combination therapy vs a stepwise approach. Diabetes Obes Metab 2018;20:497-507.
67. Rodbard HW, Visco VE, Andersen H, Hiort LC, Shu DH. Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): a randomised, treat-to-target clinical trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:30-37.
68. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. Eur Heart J 2021;42:2439-2454.
69. Kannel WB. Coronary heart disease risk factors in the elderly. Am J Geriatr Cardiol 2002;11:101-107.
70. Wolbers M, Koller MT, Witteman JC, Steyerberg EW. Prognostic models with competing risks: methods and application to coronary risk prediction. Epidemiology 2009;20:555-561.
71. Berry SD, Ngo L, Samelson EJ, Kiel DP. Competing risk of death: an important consideration in studies of older adults. J Am Geriatr Soc 2010;58:783-787.
72. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. Eur Heart J 2021;42:2455-2467.
73. World Health Organization. Disease burden and mortality estimates. www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en (4 June 2021).
74. Pennells L, Kaptoge S, Wood A, Sweeting M, Zhao X, White I, Burgess S, Willeit P, Bolton T, Moons KGM, van der Schouw YT, Selmer R, Khaw KT, Gudnason V, Assmann G, Amouyel P, Salomaa V, Kivimaki M, Nordestgaard BG, Blaha MJ, Kuller LH, Brenner H, Gillum RF, Meisinger C, Ford I, Knuiman MW, Rosengren A, Lawlor DA, Volzke H, Cooper C, Marin Ibanez A, Casiglia E, Kauhanen J, Cooper JA, Rodriguez B, Sundstrom J, Barrett-Connor E, Dankner R, Nietert PJ, Davidson KW, Wallace RB, Blazer DG, Bjorkelund C, Donfrancesco C, Krumholz HM, Nissinen A, Davis BR, Coady S, Whincup PH, Jorgensen T, Ducimetiere P, Trevisan M, Engstrom G, Crespo CJ, Meade TW, Visser M, Kromhout D, Kiechl S, Daimon M, Price JF, Gomez de la Camara A, Wouter Jukema J, Lamarche B, Onat A, Simons LA, Kavousi M, Ben-Shlomo Y, Gallacher J, Dekker JM, Arima H, Shara N, Tipping RW, Roussel R, Brunner EJ, Koenig W, Sakurai M, Pavlovic J, Gansevoort RT, Nagel D, Goldbourt U, Barr ELM, Palmieri L, Njolstad I, Sato S, Monique Verschuren WM, Varghese CV, Graham I, Onuma O, Greenland P, Woodward M, Ezzati M, Psaty BM, Sattar N, Jackson R, Ridker PM, Cook NR, D'Agostino RB, Thompson SG, Danesh J, Di Angelantonio E, Emerging Risk Factors Collaboration. Equalization of four cardiovascular risk algorithms after systematic recalibration: individual-participant meta-analysis of 86 prospective studies. Eur Heart J 2019;40:621-631.
75. Berkelmans GFN, Gudbjornsdottir S, Visseren FLJ, Wild SH, Franzen S, Chalmers J, Davis BR, Poulter NR, Spijkerman AM, Woodward M, Pressel SL, Gupta AK, van der Schouw YT, Svensson AM, van der Graaf Y, Read SH, Eliasson B, Dorresteijn JAN. Prediction of individual life-years gained without cardiovascular events from lipid, blood pressure, glucose, and aspirin treatment based on data of more than 500 000 patients with Type 2 diabetes mellitus. Eur Heart J 2019;40:2899-2906.
76. Jaspers NEM, Blaha MJ, Matsushita K, van der Schouw YT, Wareham NJ, Khaw KT, Geisel MH, Lehmann N, Erbel R, Jockel KH, van der Graaf Y, Verschuren WMM, Boer JMA, Nambi V, Visseren FLJ, Dorresteijn JAN. Prediction of individualized lifetime benefit from cholesterol lowering, blood pressure lowering, antithrombotic therapy, and smoking cessation in apparently healthy people. Eur Heart J 2020;41:1190-1199.
77. Kaasenbrood L, Bhatt DL, Dorresteijn JAN, Wilson PWF, D'Agostino RB, Sr., Massaro JM, van der Graaf Y, Cramer MJM, Kappelle LJ, de Borst GJ, Steg PG, Visseren FLJ. Estimated life expectancy without recurrent cardiovascular events in patients with vascular disease: the SMART-REACH model. J Am Heart Assoc 2018;7:e009217.
78. Rossello X, Dorresteijn JA, Janssen A, Lambrinou E, Scherrenberg M, Bonnefoy-Cudraz E, Cobain M, Piepoli MF, Visseren FL, Dendale P. Risk prediction

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

tools in cardiovascular disease prevention: a report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). Eur J Cardiovasc Nurs 2019;18:534-544.
79. Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension Management in Older and Frail Older Patients. Circ Res 2019;124:1045-1060.
80. Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL, Packard CJ, Graham I, Kaptoge S, Ference TB, Guo Q, Laufs U, Ruff CT, Cupido A, Hovingh GK, Danesh J, Holmes MV, Smith GD, Ray KK, Nicholls SJ, Sabatine MS. Association of genetic variants related to combined exposure to lower low-density lipoproteins and lower systolic blood pressure with lifetime risk of cardiovascular disease. JAMA 2019;322:1381-1391.
81. Kaasenbrood L, Boekholdt SM, van der Graaf Y, Ray KK, Peters RJ, Kastelein JJ, Amarenco P, LaRosa JC, Cramer MJ, Westerink J, Kappelle LJ, de Borst GJ, Visseren FL. Distribution of estimated 10-year risk of recurrent vascular events and residual risk in a secondary prevention population. Circulation 2016;134:1419-1429.
82. De Bacquer D, Ueda P, Reiner Z, De Sutter J, De Smedt D, Lovic D, Gotcheva N, Fras Z, Pogosova N, Mirrakhimov E, Lehto S, Jernberg T, Kotseva K, Ryden L, Wood D, EUROASPIRE IV and V National Coordinators. Prediction of recurrent event in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE Risk Model. Eur J Prev Cardiol 2020:[Online ahead of print].
83. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfield J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkar AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Stork S, Keltai M, Ryden L, Pogosova N, Dans AL, Lanas F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim JH, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusoff K, Steg PG, Metsarinne KP, Cook Bruns N, Misselwitz F, Chen E, Leong D, Yusuf S, COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2017;377:1319-1330.
84. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT, Jr., Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM, REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. N Engl J Med 2019;380:11-22.
85. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, The SHK, Xu XF, Ireland MA, Lenderink T, Latchem D, Hoogslag P, Jerzewski A, Nierop P, Whelan A, Hendriks R, Swart H, Schaap J, Kuijper AFM, van Hessen MWJ, Saklani P, Tan I, Thompson AG, Morton A, Judkins C, Bax WA, Dirksen M, Alings M, Hankey GJ, Budgeon CA, Tijssen JGP, Cornel JH, Thompson PL, LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in patients with chronic coronary disease. N Engl J Med 2020;383:1838-1847.
86. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, Pinto FJ, Ibrahim R, Gamra H, Kiwan GS, Berry C, Lopez-Sendon J, Ostadal P, Koenig W, Angoulvant D, Gregoire JC, Lavoie MA, Dube MP, Rhainds D, Provencher M, Blondeau L, Orfanos A, L'Allier PL, Guertin MC, Roubille F. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. N Engl J Med 2019;381:2497-2505.
87. Sattar N, Rawshani A, Franzen S, Rawshani A, Svensson AM, Rosengren A, McGuire DK, Eliasson B, Gudbjornsdottir S. Age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus and associations with cardiovascular and mortality risks. Circulation 2019;139:2228-2237.
88. Kaasenbrood L, Poulter NR, Sever PS, Colhoun HM, Livingstone SJ, Boekholdt SM, Pressel SL, Davis BR, van der Graaf Y, Visseren FL, CARDS, ALLHAT, and ASCOT Investigators. Development and validation of a model to predict absolute vascular risk reduction by moderate-intensity statin therapy in individual patients with type 2 diabetes mellitus: the Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, and Collaborative Atorvastatin Diabetes Study. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2016;9:213-221.
89. Kengne AP, Patel A, Marre M, Travert F, Lievre M, Zoungas S, Chalmers J, Colagiuri S, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Neal B, Woodward M, ADVANCE Collaborative Group. Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2011;18:393-398.
90. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM, United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). Clin Sci (Lond) 2001;101:671-679.
91. Rawshani A, Sattar N, Franzen S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson AM, Eliasson B, Gudbjornsdottir S. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. Lancet 2018;392:477-486.
92. Rawshani A, Rawshani A, Sattar N, Franzen S, McGuire DK, Eliasson B, Svensson AM, Zethelius B, Miftaraj M, Rosengren A, Gudbjornsdottir S. Relative prognostic importance and optimal levels of risk factors for mortality and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes mellitus. Circulation 2019;139:1900-1912.
93. Livingstone SJ, Looker HC, Hothersall EJ, Wild SH, Lindsay RS, Chalmers J, Cleland S, Leese GP, McKnight J, Morris AD, Pearson DW, Peden NR, Petrie JR, Philip S, Sattar N, Sullivan F, Colhoun HM. Risk of cardiovascular disease and total mortality in adults with type 1 diabetes: Scottish registry linkage study. PLoS Med 2012;9:e1001321.
94. Spiegelhalter D, Pearson M, Short I. Visualizing uncertainty about the future. Science 2011;333:1393-1400.
95. Zipkin DA, Umscheid CA, Keating NL, Allen E, Aung K, Beyth R, Kaatz S, Mann DM, Sussman JB, Korenstein D, Schardt C, Nagi A, Sloane R, Feldstein DA. Evidence-based risk communication: a systematic review. Ann Intern Med 2014;161:270-280.
96. Karmali KN, Persell SD, Perel P, Lloyd-Jones DM, Berendsen MA, Huffman MD. Risk scoring for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2017;3:CD006887.
97. Damman OC, Vonk SI, van den Haak MJ, van Hooijdonk CMJ, Timmermans DRM. The effects of infographics and several quantitative versus qualitative formats for cardiovascular disease risk, including heart age, on people's risk understanding. Patient Educ Couns 2018;101:1410-1418.
98. Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, De Bacquer D, McGorrian C, Dudina A, Graham I, SCORE and FINRISK investigators. Cardiovascular risk age: concepts and practicalities. Heart 2012;98:941_946.
99. Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. Eur Heart J 2010;31:2351-2358.
100. Albus C, Waller C, Fritzsche K, Gunold H, Haass M, Hamann B, Kindermann I, Kollner V, Leithauser B, Marx N, Meesmann M, Michal M, Ronel J, Scherer M, Schrader V, Schwaab B, Weber CS, Herrmann-Lingen C. Significance of psychosocial factors in cardiology: update 2018: Position paper of the German Cardiac Society. Clin Res Cardiol 2019;108:1175-1196.
101. Schnohr P, Marott JL, Kristensen TS, Gyntelberg F, Gronbaek M, Lange P, Jensen MT, Jensen GB, Prescott E. Ranking of psychosocial and traditional risk factors by importance for coronary heart disease: the Copenhagen City Heart Study. Eur Heart J 2015;36:1385-1393.
102. Kim JM, Stewart R, Kang HJ, Kim SY, Kim JW, Lee HJ, Lee JY, Kim SW, Shin IS, Kim MC, Shin HY, Hong YJ, Ahn Y, Jeong MH, Yoon JS. Long-term cardiac outcomes of depression screening, diagnosis and treatment in patients with acute coronary syndrome: the DEPACS study. Psychol Med 2020:1-11.
103. Lin JS, Evans CV, Johnson E, Redmond N, Coppola EL, Smith N. Nontraditional risk factors in cardiovascular disease risk assessment: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 2018;320:281-297.
104. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. Heart 2012;98:177-184.
105. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. BMJ 2017;357:j2099.
106. Tzoulaki I, Siontis KC, Evangelou E, Ioannidis JP. Bias in associations of emerging biomarkers with cardiovascular disease. JAMA Intern Med 2013;173:664-671.
107. Kooter AJ, Kostense PJ, Groenewold J, Thijs A, Sattar N, Smulders YM. Integrating information from novel risk factors with calculated risks: the critical impact of risk factor prevalence. Circulation 2011;124:741-745.
108. Kivimaki M, Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol 2018;15:215-229.
109. Rozanski A. Behavioral cardiology: current advances and future directions. J Am Coll Cardiol 2014;64:100-110.
110. Crawshaw J, Auyeung V, Norton S, Weinman J. Identifying psychosocial predictors of medication non-adherence following acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. J Psychosom Res 2016;90:10-32.
111. Steinberg ML, Williams JM, Li Y. Poor Mental Health and Reduced Decline in Smoking Prevalence. Am J Prev Med 2015;49:362-369.
112. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, Blackett KN, Sitthi-amorn C, Sato H, Yusuf S, INTERHEART investigators. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004;364:953-962.
113. Vaccarino V, Badimon L, Bremner JD, Cenko E, Cubedo J, Dorobantu M, Duncker DJ, Koller A, Manfrini O, Milicic D, Padro T, Pries AR, Quyyumi AA, Tousoulis D, Trifunovic D, Vasiljevic Z, de Wit C, Bugiardini R, ESC Scientific Document Group Reviewers. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. Eur Heart J 2020;41:1687-1696.
114. Albus C, Barkhausen J, Fleck E, Haasenritter J, Lindner O, Silber S. The diagnosis of chronic coronary heart disease. Dtsch Arztebl Int 2017;114:712-719.
115. Jha MK, Qamar A, Vaduganathan M, Charney DS, Murrough JW. Screening and management of depression in patients with cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol 2019;73:1827-1845.
116. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. JAMA 1999;282:1737-1744.
117. Celano CM, Suarez L, Mastromauro C, Januzzi JL, Huffman JC. Feasibility and utility of screening for depression and anxiety disorders in patients with cardiovascular disease. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2013;6:498-504.
118. MacGregor KL, Funderburk JS, Pigeon W, Maisto SA. Evaluation of the PHQ-9 Item 3 as a screen for sleep disturbance in primary care. J Gen Intern Med 2012;27:339-344.
119. Hadamitzky M, Freissmuth B, Meyer T, Hein F, Kastrati A, Martinoff S, Schomig A, Hausleiter J. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography for prediction of cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. JACC Cardiovasc Imaging 2009;2:404-411.
120. SCOT-HEART Investigators, Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, Dweck MR, Flather M, Forbes J, Hunter A, Lewis S, MacLean S, Mills NL, Norrie J,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

Roditi G, Shah ASV, Timmis AD, van Beek EJR, Williams MC. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. N Engl J Med 2018;379:924-933.
121. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, Engstrom G, Evans GW, de Graaf J, Grobbee DE, Hedblad B, Hofman A, Holewijn S, Ikeda A, Kavousi M, Kitagawa K, Kitamura A, Koffijberg H, Lonn EM, Lorenz MW, Mathiesen EB, Nijpels G, Okazaki S, O'Leary DH, Polak JF, Price JF, Robertson C, Rembold CM, Rosvall M, Rundek T, Salonen JT, Sitzer M, Stehouwer CD, Witteman JC, Moons KG, Bots ML. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. JAMA 2012;308:796-803.
122. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS, American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. J Am Soc Echocardiogr 2008;21:93_111; quiz 189-190.
123. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2010;55:1318-1327.
124. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Celic L, Criqui MH, Chan C, Martin GJ, Schneider J, Pearce WH, Taylor LM, Clark E. The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity: the Walking and Leg Circulation Study. Ann Intern Med 2002;136:873-883.
125. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Fowkes FG, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodriguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Witteman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J, McDermott MM. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. JAMA 2008;300:197-208.
126. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, Maurer MS, Green P, Allen LA, Popma JJ, Ferrucci L, Forman DE. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. J Am Coll Cardiol 2014;63:747-762.
127. Singh M, Stewart R, White H. Importance of frailty in patients with cardiovascular disease. Eur Heart J 2014;35:1726-1731.
128. Tamura Y, Ishikawa J, Fujiwara Y, Tanaka M, Kanazawa N, Chiba Y, Iizuka A, Kaito S, Tanaka J, Sugie M, Nishimura T, Kanemaru A, Shimoji K, Hirano H, Furuta K, Kitamura A, Seino S, Shinkai S, Harada K, Kyo S, Ito H, Araki A. Prevalence of frailty, cognitive impairment, and sarcopenia in outpatients with cardiometabolic disease in a frailty clinic. BMC Geriatr 2018;18:264.
129. Chainani V, Shaharyar S, Dave K, Choksi V, Ravindranathan S, Hanno R, Jamal O, Abdo A, Abi Rafeh N. Objective measures of the frailty syndrome (hand grip strength and gait speed) and cardiovascular mortality: a systematic review. Int J Cardiol 2016;215:487-493.
130. Higueras-Fresnillo S, Cabanas-Sanchez V, Lopez-Garcia E, Esteban-Cornejo I, Banegas JR, Sadarangani KP, Rodriguez-Artalejo F, Martinez-Gomez D. Physical activity and association between frailty and all-cause and cardiovascular mortality in older adults: population-based prospective cohort study. J Am Geriatr Soc 2018;66:2097-2103.
131. Vaes B, Depoortere D, Van Pottelbergh G, Mathei C, Neto J, Degryse J. Association between traditional cardiovascular risk factors and mortality in the oldest old: untangling the role of frailty. BMC Geriatr 2017;17:234.
132. Vigorito C, Abreu A, Ambrosetti M, Belardinelli R, Corra U, Cupples M, Davos CH, Hoefer S, Iliou MC, Schmid JP, Voeller H, Doherty P. Frailty and cardiac rehabilitation: a call to action from the EAPC Cardiac Rehabilitation Section. Eur J Prev Cardiol 2017;24:577-590.
133. Bachmann JM, Willis BL, Ayers CR, Khera A, Berry JD. Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: the Cooper Center Longitudinal Study. Circulation 2012;125:3092-3098.
134. Tikkanen E, Havulinna AS, Palotie A, Salomaa V, Ripatti S. Genetic risk prediction and a 2-stage risk screening strategy for coronary heart disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2013;33:2261-2266.
135. Ripatti S, Tikkanen E, Orho-Melander M, Havulinna AS, Silander K, Sharma A, Guiducci C, Perola M, Jula A, Sinisalo J, Lokki ML, Nieminen MS, Melander O, Salomaa V, Peltonen L, Kathiresan S. A multilocus genetic risk score for coronary heart disease: case-control and prospective cohort analyses. Lancet 2010;376:1393-1400.
136. Sivapalaratnam S, Boekholdt SM, Trip MD, Sandhu MS, Luben R, Kastelein JJ, Wareham NJ, Khaw KT. Family history of premature coronary heart disease and risk prediction in the EPIC-Norfolk prospective population study. Heart 2010;96:1985-1989.
137. Veronesi G, Gianfagna F, Giampaoli S, Chambless LE, Mancia G, Cesana G, Ferrario MM. Improving long-term prediction of first cardiovascular event: the contribution of family history of coronary heart disease and social status. Prev Med 2014;64:75-80.
138. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, Carr JJ, Goff DC, Greenland P, Herrington DM. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. JAMA 2012;308:788-795.
139. Antiochos P, Marques-Vidal P, McDaid A, Waeber G, Vollenweider P. Association between parental history and genetic risk scores for coronary heart disease prediction: the population-based CoLaus study. Atherosclerosis 2016;244:59-65.
140. van Dis I, Geleijnse JM, Kromhout D, Boer J, Boshuizen H, Verschuren WM. Do obesity and parental history of myocardial infarction improve cardiovascular risk prediction? Eur J Prev Cardiol 2013;20:793-799.
141. Merry AH, Boer JM, Schouten LJ, Ambergen T, Steyerberg EW, Feskens EJ, Verschuren WM, Gorgels AP, van den Brandt PA. Risk prediction of incident coronary heart disease in The Netherlands: re-estimation and improvement of the SCORE risk function. Eur J Prev Cardiol 2012;19:840-848.
142. Musunuru K, Kathiresan S. Genetics of common, complex coronary artery disease. Cell 2019;177:132-145.
143. Torkamani A, Wineinger NE, Topol EJ. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. Nat Rev Genet 2018;19:581-590.
144. Lambert SA, Gil L, Jupp S, Ritchie SC, Xu Y, Buniello A, McMahon A, Abraham G, Chapman M, Parkinson H, Danesh J, MacArthur JAL, Inouye M. The Polygenic Score Catalog as an open database for reproducibility and systematic evaluation. Nat Genet 2021;53:420-425.
145. Wand H, Lambert SA, Tamburro C, Iacocca MA, O'Sullivan JW, Sillari C, Kullo IJ, Rowley R, Dron JS, Brockman D, Venner E, McCarthy MI, Antoniou AC, Easton DF, Hegele RA, Khera AV, Chatterjee N, Kooperberg C, Edwards K, Vlessis K, Kinnear K, Danesh JN, Parkinson H, Ramos EM, Roberts MC, Ormond KE, Khoury MJ, Janssens A, Goddard KAB, Kraft P, MacArthur JAL, Inouye M, Wojcik GL. Improving reporting standards for polygenic scores in risk prediction studies. Nature 2021;591:211-219.
146. Lambert SA, Abraham G, Inouye M. Towards clinical utility of polygenic risk scores. Hum Mol Genet 2019;28:R133-R142.
147. Inouye M, Abraham G, Nelson CP, Wood AM, Sweeting MJ, Dudbridge F, Lai FY, Kaptoge S, Brozynska M, Wang T, Ye S, Webb TR, Rutter MK, Tzoulaki I, Patel RS, Loos RJF, Keavney B, Hemingway H, Thompson J, Watkins H, Deloukas P, Di Angelantonio E, Butterworth AS, Danesh J, Samani NJ, UK Biobank CardioMetabolic Consortium CHD Working Group. Genomic risk prediction of coronary artery disease in 480,000 adults: implications for primary prevention. J Am Coll Cardiol 2018;72:1883-1893.
148. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, Haas ME, Roselli C, Choi SH, Natarajan P, Lander ES, Lubitz SA, Ellinor PT, Kathiresan S. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. Nat Genet 2018;50:1219-1224.
149. Sun L, Pennells L, Kaptoge S, Nelson CP, Ritchie SC, Abraham G, Arnold M, Bell S, Bolton T, Burgess S, Dudbridge F, Guo Q, Sofianopoulou E, Stevens D, Thompson JR, Butterworth AS, Wood A, Danesh J, Samani NJ, Inouye M, Di Angelantonio E. Polygenic risk scores in cardiovascular risk prediction: a cohort study and modelling analyses. PLoS Med 2021;18:e1003498.
150. Elliott J, Bodinier B, Bond TA, Chadeau-Hyam M, Evangelou E, Moons KGM, Dehghan A, Muller DC, Elliott P, Tzoulaki I. Predictive Accuracy of a Polygenic Risk Score-Enhanced Prediction Model vs a Clinical Risk Score for Coronary Artery Disease. JAMA 2020;323:636-645.
151. Mosley JD, Gupta DK, Tan J, Yao J, Wells QS, Shaffer CM, Kundu S, Robinson-Cohen C, Psaty BM, Rich SS, Post WS, Guo X, Rotter JI, Roden DM, Gerszten RE, Wang TJ. Predictive accuracy of a polygenic risk score compared with a clinical risk score for incident coronary heart disease. JAMA 2020;323:627-635.
152. Levin MG, Rader DJ. Polygenic risk scores and coronary artery disease: ready for prime time? Circulation 2020;141:637-640.
153. Schultz WM, Kelli HM, Lisko JC, Varghese T, Shen J, Sandesara P, Quyyumi AA, Taylor HA, Gulati M, Harold JG, Mieres JH, Ferdinand KC, Mensah GA, Sperling LS. Socioeconomic status and cardiovascular outcomes: challenges and interventions. Circulation 2018;137:2166-2178.
154. de Mestral C, Stringhini S. Socioeconomic status and cardiovascular disease: an update. Curr Cardiol Rep 2017;19:115.
155. Khaing W, Vallibhakara SA, Attia J, McEvoy M, Thakkinstian A. Effects of education and income on cardiovascular outcomes: a systematic review and metaanalysis. Eur J Prev Cardiol 2017;24:1032_1042.
156. Kivimaki M, Pentti J, Ferrie JE, Batty GD, Nyberg ST, Jokela M, Virtanen M, Alfredsson L, Dragano N, Fransson EI, Goldberg M, Knutsson A, Koskenvuo M, Koskinen A, Kouvonen A, Luukkonen R, Oksanen T, Rugulies R, Siegrist J, Singh-Manoux A, Suominen S, Theorell T, Vaananen A, Vahtera J, Westerholm PJM, Westerlund H, Zins M, Strandberg T, Steptoe A, Deanfield J, IPD-Work consortium. Work stress and risk of death in men and women with and without cardiometabolic disease: a multicohort study. Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6:705-713.
157. Burroughs Pena MS, Rollins A. Environmental exposures and cardiovascular disease: a challenge for health and development in low- and middle-income countries. Cardiol Clin 2017;35:71-86.
158. Newby DE, Mannucci PM, Tell GS, Baccarelli AA, Brook RD, Donaldson K, Forastiere F, Franchini M, Franco OH, Graham I, Hoek G, Hoffmann B, Hoylaerts MF, Kunzli N, Mills N, Pekkanen J, Peters A, Piepoli MF, Rajagopalan S, Storey RF, ESC Working Group on Thrombosis, European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, ESC Heart Failure Association. Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. Eur Heart J 2015;36:83-93b.
159. Lelieveld J, Pozzer A, Poschl U, Fnais M, Haines A, Munzel T. Loss of life expectancy from air pollution compared to other risk factors: a worldwide perspective. Cardiovasc Res 2020;116:1910-1917.
160. Liu C, Chen R, Sera F, Vicedo-Cabrera AM, Guo Y, Tong S, Coelho M, Saldiva PHN, Lavigne E, Matus P, Valdes Ortega N, Osorio Garcia S, Pascal M,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

Stafoggia M, Scortichini M, Hashizume M, Honda Y, Hurtado-Diaz M, Cruz J, Nunes B, Teixeira JP, Kim H, Tobias A, Iniguez C, Forsberg B, Astrom C, Ragettli MS, Guo YL, Chen BY, Bell ML, Wright CY, Scovronick N, Garland RM, Milojevic A, Kysely J, Urban A, Orru H, Indermitte E, Jaakkola JJK, Ryti NRI, Katsouyanni K, Analitis A, Zanobetti A, Schwartz J, Chen J, Wu T, Cohen A, Gasparrini A, Kan H. Ambient particulate air pollution and daily mortality in 652 cities. N Engl J Med 2019;381:705-715.

161. Argacha JF, Mizukami T, Bourdrel T, Bind MA. Ecology of the cardiovascular system: Part II - A focus on non-air related pollutants. Trends Cardiovasc Med 2019;29:274-282.

162. Ioannidis JP, Tzoulaki I. Minimal and null predictive effects for the most popular blood biomarkers of cardiovascular disease. Circ Res 2012;110:658-662.

163. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, Thompson A, Butterworth AS, Sarwar N, Wormser D, Saleheen D, Ballantyne CM, Psaty BM, Sundstrom J, Ridker PM, Nagel D, Gillum RF, Ford I, Ducimetiere P, Kiechl S, Koenig W, Dullaart RP, Assmann G, D'Agostino RB, Sr., Dagenais GR, Cooper JA, Kromhout D, Onat A, Tipping RW, Gomez-de-la-Camara A, Rosengren A, Sutherland SE, Gallacher J, Fowkes FG, Casiglia E, Hofman A, Salomaa V, Barrett-Connor E, Clarke R, Brunner E, Jukema JW, Simons LA, Sandhu M, Wareham NJ, Khaw KT, Kauhanen J, Salonen JT, Howard WJ, Nordestgaard BG, Wood AM, Thompson SG, Boekholdt SM, Sattar N, Packard C, Gudnason V, Danesh J. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. JAMA 2012;307:2499-2506.

164. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. J Am Coll Cardiol 2013;61:1146-1156.

165. Natriuretic Peptides Studies Collaboration, Willeit P, Kaptoge S, Welsh P, Butterworth AS, Chowdhury R, Spackman SA, Pennells L, Gao P, Burgess S, Freitag DF, Sweeting M, Wood AM, Cook NR, Judd S, Trompet S, Nambi V, Olsen MH, Everett BM, Kee F, Arnlov J, Salomaa V, Levy D, Kauhanen J, Laukkanen JA, Kavousi M, Ninomiya T, Casas JP, Daniels LB, Lind L, Kistorp CN, Rosenberg J, Mueller T, Rubattu S, Panagiotakos DB, Franco OH, de Lemos JA, Luchner A, Kizer JR, Kiechl S, Salonen JT, Goya Wannamethee S, de Boer RA, Nordestgaard BG, Andersson J, Jorgensen T, Melander O, Ballantyne Ch M, DeFilippi C, Ridker PM, Cushman M, Rosamond WD, Thompson SG, Gudnason V, Sattar N, Danesh J, Di Angelantonio E. Natriuretic peptides and integrated risk assessment for cardiovascular disease: an individual-participant data meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2016;4:840-849.

166. Willeit P, Welsh P, Evans JDW, Tschiderer L, Boachie C, Jukema JW, Ford I, Trompet S, Stott DJ, Kearney PM, Mooijaart SP, Kiechl S, Di Angelantonio E, Sattar N. High-sensitivity cardiac troponin concentration and risk of first-ever cardiovascular outcomes in 154,052 participants. J Am Coll Cardiol 2017;70:558-568.

167. Lamelas PM, Maheer K, Schwalm JD. Body mass index and mortality after acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. Acta Cardiol 2017;72:655-661.

168. Ma WQ, Sun XJ, Wang Y, Han XQ, Zhu Y, Liu NF. Does body mass index truly affect mortality and cardiovascular outcomes in patients after coronary revascularization with percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft? A systematic review and network meta-analysis. Obes Rev 2018;19:1236-1247.

169. Mahajan R, Stokes M, Elliott A, Munawar DA, Khokhar KB, Thiyagarajah A, Hendriks J, Linz D, Gallagher C, Kaye D, Lau D, Sanders P. Complex interaction of obesity, intentional weight loss and heart failure: a systematic review and meta-analysis. Heart 2020;106:58-68.

170. Bell JA, Hamer M, Sabia S, Singh-Manoux A, Batty GD, Kivimaki M. The natural course of healthy obesity over 20 years. J Am Coll Cardiol 2015;65:101-102.

171. Chang AR, Grams ME, Ballew SH, Bilo H, Correa A, Evans M, Gutierrez OM, Hosseinpanah F, Iseki K, Kenealy T, Klein B, Kronenberg F, Lee BJ, Li Y, Miura K, Navaneethan SD, Roderick PJ, Valdivielso JM, Visseren FLJ, Zhang L, Gansevoort RT, Hallan SI, Levey AS, Matsushita K, Shalev V, Woodward M, CKD Prognosis Consortium (CKD-PC). Adiposity and risk of decline in glomerular filtration rate: meta-analysis of individual participant data in a global consortium. BMJ 2019;364:k5301.

172. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2020;395:709-733.

173. Celutkiene J, Pudil R, Lopez-Fernandez T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, Cohen-Solal A, Farmakis D, Tocchetti CG, von Haehling S, Barberis V, Flachskampf FA, Ceponiene I, Haegler-Laube E, Suter T, Lapinskas T, Prasad S, de Boer RA, Wechalekar K, Anker MS, Iakobishvili Z, Bucciarelli-Ducci C, Schulz-Menger J, Cosyns B, Gaemperli O, Belenkov Y, Hulot JS, Galderisi M, Lancellotti P, Bax J, Marwick TH, Chioncel O, Jaarsma T, Mullens W, Piepoli M, Thum T, Heymans S, Mueller C, Moura B, Ruschitzka F, Zamorano JL, Rosano G, Coats AJS, Asteggiano R, Seferovic P, Edvardsen T, Lyon AR. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). Eur J Heart Fail 2020;22:1504-1524.

174. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domenech A, Ortiz-Perez JT, de Caralt TM, Morales-Ruiz M, Perea RJ, Monzo M, Esteve J. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). J Am Coll Cardiol 2013;61:2355-2362.

175. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer 2013;49:2900-2909.

176. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, Kvien TK, Dougados M, Radner H, Atzeni F, Primdahl J, Sodergren A, Wallberg Jonsson S, van Rompay J, Zabalan C, Pedersen TR, Jacobsson L, de Vlam K, Gonzalez-Gay MA, Semb AG, Kitas GD, Smulders YM, Szekanecz Z, Sattar N, Symmons DP, Nurmohamed MT. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. Ann Rheum Dis 2017;76:17-28.

177. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, Troxel AB, Hennessy S, Kimmel SE, Margolis DJ, Choi H, Mehta NN, Gelfand JM. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. Ann Rheum Dis 2015;74:326-332.

178. Hung YM, Chang WP, Wei JC, Chou P, Wang PY. Midlife Ankylosing spondylitis increases the risk of cardiovascular diseases in males 5 years later: a national population-based study. Medicine (Baltimore) 2016;95:e3596.

179. Adelborg K, Szepligeti SK, Holland-Bill L, Ehrenstein V, Horvath-Puho E, Henderson VW, Sorensen HT. Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study. BMJ 2018;360:k96.

180. Mahmoud AN, Mentias A, Elgendy AY, Qazi A, Barakat AF, Saad M, Mohsen A, Abuzaid A, Mansoor H, Mojadidi MK, Elgendy IY. Migraine and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events: a meta-analysis of 16 cohort studies including 1 152 407 subjects. BMJ Open 2018;8:e020498.

181. Sacco S, Ornello R, Ripa P, Tiseo C, Degan D, Pistoia F, Carolei A. Migraine and risk of ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Eur J Neurol 2015;22:1001-1011.

182. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. BMJ 1999;318:13-18.

183. Champaloux SW, Tepper NK, Monsour M, Curtis KM, Whiteman MK, Marchbanks PA, Jamieson DJ. Use of combined hormonal contraceptives among women with migraines and risk of ischemic stroke. Am J Obstet Gynecol 2017;216:489 e481-489 e487.

184. Engeland A, Bjorge T, Daltveit AK, Skurtveit S, Vangen S, Vollset SE, Furu K. Risk of diabetes after gestational diabetes and preeclampsia. A registry-based study of 230,000 women in Norway. Eur J Epidemiol 2011;26:157-163.

185. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. Hypertension 2009;53:944-951.

186. Skjaerven R, Wilcox AJ, Klungsoyr K, Irgens LM, Vikse BE, Vatten LJ, Lie RT. Cardiovascular mortality after pre-eclampsia in one child mothers: prospective, population based cohort study. BMJ 2012;345:e7677.

187. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, Smith WC. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. BMJ 2003;326:845.

188. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2009;373:1773-1779.

189. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2010;16:347-363.

190. Morgan CL, Jenkins-Jones S, Currie CJ, Rees DA. Evaluation of adverse outcome in young women with polycystic ovary syndrome versus matched, reference controls: a retrospective, observational study. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:3251-3260.

191. Venkataraman H, Sattar N, Saravanan P. Postnatal testing following gestational diabetes: time to replace the oral glucose tolerance test? Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3:754-756.

192. Bonamy AK, Parikh NI, Cnattingius S, Ludvigsson JF, Ingelsson E. Birth characteristics and subsequent risks of maternal cardiovascular disease: effects of gestational age and fetal growth. Circulation 2011;124:2839-2846.

193. Lykke JA, Paidas MJ, Damm P, Triche EW, Kuczynski E, Langhoff-Roos J. Preterm delivery and risk of subsequent cardiovascular morbidity and type-II diabetes in the mother. BJOG 2010;117:274-281.

194. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. Nephrol Dial Transplant 2019;34:1803-1805.

195. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national agesex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet 2017;390:1151-1210.

196. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, Matsushita K, Wen CP. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. Lancet 2013;382:339-352.

197. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet 2010;375:2073-2081.

198. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, Coresh J, Levey AS, Sarnak MJ. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. J Am Coll Cardiol 2003;41:47-55.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

199. Dzaye O, Dudum R, Reiter-Brennan C, Kianoush S, Tota-Maharaj R, Cainzos-Achirica M, Blaha MJ. Coronary artery calcium scoring for individualized cardiovascular risk estimation in important patient subpopulations after the 2019 AHA/ACC primary prevention guidelines. Prog Cardiovasc Dis 2019;62:423-430.
200. Chen J, Budoff MJ, Reilly MP, Yang W, Rosas SE, Rahman M, Zhang X, Roy JA, Lustigova E, Nessel L, Ford V, Raj D, Porter AC, Soliman EZ, Wright JT, Jr., Wolf M, He J, CRIC Investigators. Coronary Artery Calcification and Risk of Cardiovascular Disease and Death Among Patients With Chronic Kidney Disease. JAMA Cardiol 2017;2:635-643.
201. Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Shlipak M, Katz R, Rosas SE, Peralta CA, Woodward M, Kramer HJ, Jacobs DR, Sarnak MJ, Coresh J. Subclinical atherosclerosis measures for cardiovascular prediction in CKD. J Am Soc Nephrol 2015;26:439-447.
202. Kramer H, Toto R, Peshock R, Cooper R, Victor R. Association between chronic kidney disease and coronary artery calcification: the Dallas Heart Study. J Am Soc Nephrol 2005;16:507-513.
203. Budoff MJ, Rader DJ, Reilly MP, Mohler ER, 3rd, Lash J, Yang W, Rosen L, Glenn M, Teal V, Feldman HI, CRIC Study Investigators. Relationship of estimated GFR and coronary artery calcification in the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. Am J Kidney Dis 2011;58:519-526.
204. Wanner C, Amann K, Shoji T. The heart and vascular system in dialysis. Lancet 2016;388:276-284.
205. Odutayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. BMJ 2016;354:i4482.
206. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SA, Woodward M, Odutayo AA. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. BMJ 2016;532:h7013.
207. Lane DA, Skjoth F, Lip GYH, Larsen TB, Kotecha D. Temporal trends in incidence, prevalence, and mortality of atrial fibrillation in primary care. J Am Heart Assoc 2017;6:e005155.
208. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. Nat Rev Cardiol 2016;13:321-332.
209. Mou L, Norby FL, Chen LY, O'Neal WT, Lewis TT, Loehr LR, Soliman EZ, Alonso A. Lifetime risk of atrial fibrillation by race and socioeconomic status: ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). Circ Arrhythm Electrophysiol 2018;11:e006350.
210. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Njolstad I, Vartiainen E, Sans S, Pasterkamp G, Hughes M, Costanzo S, Donati MB, Jousilahti P, Linneberg A, Palosaari T, de Gaetano G, Bobak M, den Ruijter HM, Mathiesen E, Jorgensen T, Soderberg S, Kuulasmaa K, Zeller T, Iacoviello L, Salomaa V, Schnabel RB, BiomarCaRE Consortium. Sex differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology, risk factors, and mortality in community cohorts: results from the BiomarCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). Circulation 2017;136:1588-1597.
211. Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, Go AS, Kalman JM, Narayan SM, Nattel S, Schotten U, Rienstra M. Lone atrial fibrillation: does it exist? J Am Coll Cardiol 2014;63:1715-1723.
212. Allan V, Honarbakhsh S, Casas JP, Wallace J, Hunter R, Schilling R, Perel P, Morley K, Banerjee A, Hemingway H. Are cardiovascular risk factors also associated with the incidence of atrial fibrillation? A systematic review and field synopsis of 23 factors in 32 population-based cohorts of 20 million participants. Thromb Haemost 2017;117:837-850.
213. Feghaly J, Zakka P, London B, MacRae CA, Refaat MM. Genetics of Atrial Fibrillation. J Am Heart Assoc 2018;7:e009884.
214. Staerk L, Wang B, Preis SR, Larson MG, Lubitz SA, Ellinor PT, McManus DD, Ko D, Weng LC, Lunetta KL, Frost L, Benjamin EJ, Trinquart L. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. BMJ 2018;361:k1453.
215. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J 2021;42:373-498.
216. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, Tijssen JGP, Smit MD, Brugemann J, Geelhoed B, Tieleman RG, Hillege HL, Tukkie R, Van Veldhuisen DJ, Crijns H, Van Gelder IC, RACE 3 Investigators. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. Eur Heart J 2018;39:2987-2996.
217. Parkash R, Wells GA, Sapp JL, Healey JS, Tardif JC, Greiss I, Rivard L, Roux JF, Gula L, Nault I, Novak P, Birnie D, Ha A, Wilton SB, Mangat I, Gray C, Gardner M, Tang ASL. Effect of Aggressive blood pressure control on the recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation: a randomized, open-label clinical trial (SMAC-AF [Substrate Modification With Aggressive Blood Pressure Control]). Circulation 2017;135:1788-1798.
218. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. Stroke 1996;27:1760-1764.
219. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. Ann Intern Med 2013;158:338-346.
220. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frobert O, Henriksson KM, Edvardsson N, Poci D. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. Eur Heart J 2013;34:1061-1067.
221. An Y, Ogawa H, Yamashita Y, Ishii M, Iguchi M, Masunaga N, Esato M, Tsuji H, Wada H, Hasegawa K, Abe M, Lip GYH, Akao M. Causes of death in Japanese patients with atrial fibrillation: the Fushimi Atrial Fibrillation Registry. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2019;5:35-42.
222. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, Anker SD, Atherton J, Bohm M, Butler J, Drazner MH, Michael Felker G, Filippatos G, Fiuzat M, Fonarow GC, Gomez-Mesa JE, Heidenreich P, Imamura T, Jankowska EA, Januzzi J, Khazanie P, Kinugawa K, Lam CSP, Matsue Y, Metra M, Ohtani T, Francesco Piepoli M, Ponikowski P, Rosano GMC, Sakata Y, Seferovic P, Starling RC, Teerlink JR, Vardeny O, Yamamoto K, Yancy C, Zhang J, Zieroth S. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. Eur J Heart Fail 2021;23:352-380.
223. Chew DS, Heikki H, Schmidt G, Kavanagh KM, Dommasch M, Bloch Thomsen PE, Sinnecker D, Raatikainen P, Exner DV. Change in Left Ventricular Ejection Fraction Following First Myocardial Infarction and Outcome. JACC Clin Electrophysiol 2018;4:672-682.
224. Doyle JJ, Neugut AI, Jacobson JS, Grann VR, Hershman DL. Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer patients: a population-based study. J Clin Oncol 2005;23:8597-8605.
225. Patnaik JL, Byers T, DiGuiseppi C, Dabelea D, Denberg TD. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. Breast Cancer Res 2011;13:R64.
226. Darby S, McGale P, Peto R, Granath F, Hall P, Ekbom A. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90 000 Swedish women. BMJ 2003;326:256-257.
227. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, Correa C, Cutter D, Gagliardi G, Gigante B, Jensen MB, Nisbet A, Peto R, Rahimi K, Taylor C, Hall P. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. N Engl J Med 2013;368:987-998.
228. Dahlen T, Edgren G, Lambe M, Hoglund M, Bjorkholm M, Sandin F, Sjalander A, Richter J, Olsson-Stromberg U, Ohm L, Back M, Stenke L, Swedish CML Group, Swedish CML Register Group. Cardiovascular events associated with use of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: a population-based cohort study. Ann Intern Med 2016;165:161-166.
229. Pudil R, Mueller C, Celutkiene J, Henriksen PA, Lenihan D, Dent S, Barac A, Stanway S, Moslehi J, Suter TM, Ky B, Sterba M, Cardinale D, Cohen-Solal A, Tocchetti CG, Farmakis D, Bergler-Klein J, Anker MS, Von Haehling S, Belenkov Y, Iakobishvili Z, Maack C, Ciardiello F, Ruschitzka F, Coats AJS, Seferovic P, Lainscak M, Piepoli MF, Chioncel O, Bax J, Hulot JS, Skouri H, Hagler-Laube ES, Asteggiano R, Fernandez TL, de Boer RA, Lyon AR. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2020;22:1966-1983.
230. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, Gravdehaug B, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bratland A, Storas TH, Hagve TA, Rosjo H, Steine K, Geisler J, Omland T. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. Eur Heart J 2016;37:1671-1680.
231. Narayan HK, French B, Khan AM, Plappert T, Hyman D, Bajulaiye A, Domchek S, DeMichele A, Clark A, Matro J, Bradbury A, Fox K, Carver JR, Ky B. Noninvasive measures of ventricular-arterial coupling and circumferential strain predict cancer therapeutics-related cardiac dysfunction. JACC Cardiovasc Imaging 2016;9:1131-1141.
232. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. J Am Coll Cardiol 2014;63:2751-2768.
233. Yu AF, Ky B. Roadmap for biomarkers of cancer therapy cardiotoxicity. Heart 2016;102:425-430.
234. Boekhout AH, Gietema JA, Milojkovic Kerklaan B, van Werkhoven ED, Altena R, Honkoop A, Los M, Smit WM, Nieboer P, Smorenburg CH, Mandigers CM, van der Wouw AJ, Kessels L, van der Velden AW, Ottevanger PB, Smilde T, de Boer J, van Veldhuisen DJ, Kema IP, de Vries EG, Schellens JH. Angiotensin II-receptor inhibition with candesartan to prevent trastuzumab-related cardiotoxic effects in patients with early breast cancer: a randomized clinical trial. JAMA Oncol 2016;2:1030-1037.
235. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky MJ, Pagano JJ, Chow K, Thompson RB, Vos LJ, Ghosh S, Oudit GY, Ezekowitz JA, Paterson DI. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

(MANTICORE 101-Breast): a randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity. J Clin Oncol 2017;35:870-877.
236. Jones LW, Habel LA, Weltzien E, Castillo A, Gupta D, Kroenke CH, Kwan ML, Quesenberry CP, Jr., Scott J, Sternfeld B, Yu A, Kushi LH, Caan BJ. Exercise and risk of cardiovascular events in women with nonmetastatic breast cancer. J Clin Oncol 2016;34:2743-2749.
237. Armenian SH, Xu L, Ky B, Sun C, Farol LT, Pal SK, Douglas PS, Bhatia S, Chao C. Cardiovascular disease among survivors of adult-onset cancer: a community-based retrospective cohort study. J Clin Oncol 2016;34:1122-1130.
238. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Respir Med 2015;3:631-639.
239. Vanfleteren LEGW, Spruit MA, Wouters EFM, Franssen FME. Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs. Lancet Respir Med 2016;4:911-924.
240. Brekke PH, Omland T, Smith P, Soyseth V. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD - Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalized for COPD exacerbation. Respir Med 2008;102:1243-1247.
241. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Proc Am Thorac Soc 2005;2:8-11.
242. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, Crim C, Hartley BF, Martinez FJ, Newby DE, Pragman AA, Vestbo J, Yates JC, Niewoehner DE, SUMMIT Investigators. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events. A post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. Am J Respir Crit Care Med 2018;198:51-57.
243. Rothnie KJ, Connell O, Mullerova H, Smeeth L, Pearce N, Douglas I, Quint JK. Myocardial infarction and ischemic stroke after exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Am Thorac Soc 2018;15:935-946.
244. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. Chest 2005;128:2640-2646.
245. Cebron Lipovec N, Beijers RJ, van den Borst B, Doehner W, Lainscak M, Schols AM. The prevalence of metabolic syndrome in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. COPD 2016;13:399-406.
246. Wang LY, Zhu YN, Cui JJ, Yin KQ, Liu SX, Gao YH. Subclinical atherosclerosis risk markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. Respir Med 2017;123:18-27.
247. Agusti A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, Vestbo J, Lomas DA, Calverley PM, Wouters E, Crim C, Yates JC, Silverman EK, Coxson HO, Bakke P, Mayer RJ, Celli B, Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. PLoS One 2012;7:e37483.
248. MacDonald MI, Shafuddin E, King PT, Chang CL, Bardin PG, Hancox RJ. Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Lancet Respir Med 2016;4:138-148.
249. Chang CL, Robinson SC, Mills GD, Sullivan GD, Karalus NC, McLachlan JD, Hancox RJ. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. Thorax 2011;66:764-768.
250. Maclay JD, McAllister DA, Johnston S, Raftis J, McGuinnes C, Deans A, Newby DE, Mills NL, MacNee W. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD. Thorax 2011;66:769-774.
251. Lahousse L, Tiemeier H, Ikram MA, Brusselle GG. Chronic obstructive pulmonary disease and cerebrovascular disease: a comprehensive review. Respir Med 2015;109:1371-1380.
252. Houben-Wilke S, Jorres RA, Bals R, Franssen FM, Glaser S, Holle R, Karch A, Koch A, Magnussen H, Obst A, Schulz H, Spruit MA, Wacker ME, Welte T, Wouters EF, Vogelmeier C, Watz H. Peripheral artery disease and its clinical relevance in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network Study. Am J Respir Crit Care Med 2017;195:189-197.
253. Terzikhan N, Lahousse L, Verhamme KMC, Franco OH, Ikram AM, Stricker BH, Brusselle GG. COPD is associated with an increased risk of peripheral artery disease and mortality. ERJ Open Res 2018;4:[eCollection].
254. Ambrosino P, Lupoli R, Cafaro G, Iervolino S, Carone M, Pappone N, Di Minno MND. Subclinical carotid atherosclerosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of literature studies. Ann Med 2017;49:513-524.
255. Xiong J, Wu Z, Chen C, Guo W. Chronic obstructive pulmonary disease effect on the prevalence and postoperative outcome of abdominal aortic aneurysms: a meta-analysis. Sci Rep 2016;6:25003.
256. Goudis CA, Konstantinidis AK, Ntalas IV, Korantzopoulos P. Electrocardiographic abnormalities and cardiac arrhythmias in chronic obstructive pulmonary disease. Int J Cardiol 2015;199:264-273.
257. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. Eur Respir J 2003;21:1012-1016.
258. Goudis CA. Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: an unknown relationship. J Cardiol 2017;69:699-705.
259. Konecny T, Somers KR, Park JY, John A, Orban M, Doshi R, Scanlon PD, Asirvatham SJ, Rihal CS, Brady PA. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for ventricular arrhythmias independent of left ventricular function. Heart Rhythm 2018;15:832-838.
260. van den Berg ME, Stricker BH, Brusselle GG, Lahousse L. Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death: a systematic review. Trends Cardiovasc Med 2016;26:606-613.
261. Macchia A, Rodriguez Moncalvo JJ, Kleinert M, Comignani PD, Gimeno G, Arakaki D, Laffaye N, Fuselli JJ, Massolin HP, Gambarte J, Romero M, Tognoni G. Unrecognised ventricular dysfunction in COPD. Eur Respir J 2012;39:51-58.
262. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E, Jr., She D. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. Ann Epidemiol 2006;16:63-70.
263. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. Eur Respir J 2008;32:962-969.
264. Li C, Cheng W, Guo J, Guan W. Relationship of inhaled long-acting bronchodilators with cardiovascular outcomes among patients with stable COPD: a meta-analysis and systematic review of 43 randomized trials. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2019;14:799-808.
265. Singh S, Singh H, Loftus EV, Jr., Pardi DS. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:382-393 e381: quiz e322.
266. Hsue PY, Waters DD. HIV infection and coronary heart disease: mechanisms and management. Nat Rev Cardiol 2019;16:745-759.
267. Sinha A, Feinstein MJ. coronary artery disease manifestations in HIV: what, how, and why. Can J Cardiol 2019;35:270-279.
268. Beckman JA, Duncan MS, Alcorn CW, So-Armah K, Butt AA, Goetz MB, Tindle HA, Sico JJ, Tracy RP, Justice AC, Freiberg MS. Association of Human Immunodeficiency Virus Infection and Risk of Peripheral Artery Disease. Circulation 2018;138:255-265.
269. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. N Engl J Med 2004;351:2611-2618.
270. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, Keshtkar-Jahromi M, Gaughran F, Phrommintikul A, Ciszewski A, Vakili H, Hoffman EB, Farkouh ME, Cannon CP. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. JAMA 2013;310:1711-1720.
271. Dietrich T, Jimenez M, Krall Kaye EA, Vokonas PS, Garcia RI. Age-dependent associations between chronic periodontitis/edentulism and risk of coronary heart disease. Circulation 2008;117:1668-1674.
272. Carrizales-Sepulveda EF, Ordaz-Farias A, Vera-Pineda R, Flores-Ramirez R. Periodontal disease, systemic inflammation and the risk of cardiovascular disease. Heart Lung Circ 2018;27:1327-1334.
273. Ryden L, Buhlin K, Ekstrand E, de Faire U, Gustafsson A, Holmer J, Kjellstrom B, Lindahl B, Norhammar A, Nygren A, Nasman P, Rathnayake N, Svenungsson E, Klinge B. Periodontitis increases the risk of a first myocardial infarction: a report from the PAROKRANK study. Circulation 2016;133:576-583.
274. Qi J, Zihang Z, Zhang J, Park YM, Shrestha D, Jianling B, Merchant AT. Periodontal antibodies and all-cause and cardiovascular disease mortality. J Dent Res 2020;99:51-59.
275. Lee YL, Hu HY, Chou P, Chu D. Dental prophylaxis decreases the risk of acute myocardial infarction: a nationwide population-based study in Taiwan. Clin Interv Aging 2015;10:175-182.
276. Holmlund A, Lampa E, Lind L. Poor Response to periodontal treatment may predict future cardiovascular disease. J Dent Res 2017;96:768-773.
277. Park SY, Kim SH, Kang SH, Yoon CH, Lee HJ, Yun PY, Youn TJ, Chae IH. Improved oral hygiene care attenuates the cardiovascular risk of oral health disease: a population-based study from Korea. Eur Heart J 2019;40:1138-1145.
278. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, Aboyans V, Abraham J, Ackerman I, Aggarwal R, Ahn SY, Ali MK, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Bahalim AN, Barker-Collo S, Barrero LH, Bartels DH, Basanez MG, Baxter A, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bernabe E, Bhalla K, Bhandari B, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Black JA, Blencowe H, Blore JD, Blyth F, Bolliger I, Bonaventure A, Boufous S, Bourne R, Boussinesq M, Braithwaite T, Brayne C, Bridgett L, Brooker S, Brooks P, Brugha TS, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Buckle G, Budke CM, Burch M, Burney P, Burstein R, Calabria B, Campbell B, Canter CE, Carabin H, Carapetis J, Carmona L, Cella C, Charlson F, Chen H, Cheng AT, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahiya M, Dahodwala N, Damsere-Derry J, Danaei G, Davis A, De Leo D, Degenhardt L, Dellavalle R, Delossantos A, Denenberg J, Derrett S, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dherani M, Diaz-Torne C, Dolk H, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Edmond K, Elbaz A, Ali SE, Erskine H, Erwin PJ, Espindola P, Ewoigbokhan SE, Farzadfar F, Feigin V, Felson DT, Ferrari A, Ferri CP, Fevre EM, Finucane MM, Flaxman S, Flood L, Foreman K, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabbe BJ, Gabriel SE, Gakidou E, Ganatra HA, Garcia B, Gaspari F, Gillum RF, Gmel G, Gosselin R, Grainger R, Groeger J, Guillemin F, Gunnell D, Gupta R, Haagsma J, Hagan H, Halasa YA, Hall W, Haring D, Haro JM, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Higashi H, Hill C, Hoen B, Hoffman H, Hotez PJ, Hoy D, Huang JJ, Ibeanusi SE, Jacobsen KH, James SL, Jarvis D, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Jonas JB, Karthikeyan G, Kassebaum N, Kawakami N, Keren A, Khoo JP, King CH, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lalloo R, Laslett LL, Lathlean T, Leasher JL, Lee YY, Leigh J, Lim SS, Limb E, Lin JK, Lipnick M, Lipshultz SE, Liu W, Loane M, Ohno SL, Lyons R, Ma J, Mabweijano J, MacIntyre MF, Malekzadeh R, Mallinger L, Manivannan S, Marcenes W, March L, Margolis DJ, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGill N, McGrath J, Medina-Mora ME, Meltzer

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

M, Mensah GA, Merriman TR, Meyer AC, Miglioli V, Miller M, Miller TR, Mitchell PB, Mocumbi AO, Moffitt TE, Mokdad AA, Monasta L, Montico M, Moradi-Lakeh M, Moran A, Morawska L, Mori R, Murdoch ME, Mwaniki MK, Naidoo K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nelson PK, Nelson RG, Nevitt MC, Newton CR, Nolte S, Norman P, Norman R, O'Donnell M, O'Hanlon S, Olives C, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Page A, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Patten SB, Pearce N, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Pesudovs K, Phillips D, Phillips MR, Pierce K, Pion S, Polanczyk GV, Polinder S, Pope CA, 3rd, Popova S, Porrini E, Pourmalek F, Prince M, Pullan RL, Ramaiah KD, Ranganathan D, Razavi H, Regan M, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Richardson K, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, De Leon FR, Ronfani L, Room R, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Saha S, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Schwebel DC, Scott JG, Segui-Gomez M, Shahraz S, Shepard DS, Shin H, Shivakoti R, Singh D, Singh GM, Singh JA, Singleton J, Sleet DA, Sliwa K, Smith E, Smith JL, Stapelberg NJ, Steer A, Steiner T, Stolk WA, Stovner LJ, Sudfeld C, Syed S, Tamburlini G, Tavakkoli M, Taylor HR, Taylor JA, Taylor WJ, Thomas B, Thomson WM, Thurston GD, Tleyjeh IM, Tonelli M, Towbin JA, Truelsen T, Tsilimbaris MK, Ubeda C, Undurraga EA, van der Werf MJ, van Os J, Vavilala MS, Venketasubramanian N, Wang M, Wang W, Watt K, Weatherall DJ, Weinstock MA, Weintraub R, Weisskopf MG, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams SR, Witt E, Wolfe F, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Zaidi AK, Zheng ZJ, Zonies D, Lopez AD, Murray CJ, AlMazroa MA, Memish ZA. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:2163-2196.

279. Kurth T, Winter AC, Eliassen AH, Dushkes R, Mukamal KJ, Rimm EB, Willett WC, Manson JE, Rexrode KM. Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. BMJ 2016;353:i2610.

280. Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ 2009;339:b3914.

281. Sacco S, Kurth T. Migraine and the risk for stroke and cardiovascular disease. Curr Cardiol Rep 2014;16:524.

282. Sacco S, Merki-Feld GS, KL AE, Bitzer J Canonico M, Kurth T, Lampl C, Lidegaard O, Anne MacGregor E, MaassenVanDenBrink A, Mitsikostas DD, Nappi RE, Ntaios G, Sandset PM, Martelletti p, European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). J Headache Pain 2017;18:108.

283. Ornello R, Canonico M, Merki-Feld GS, Kurth T, Lidegaard O, MacGregor EA, Lampl C, Nappi RE, Martelletti P, Sacco S. Migraine, low-dose combined hormonal contraceptives, and ischemic stroke in young women: a systematic review and suggestions for future research. Expert Rev Neurother 2020;20:313-317.

284. Badran M, Yassin BA, Fox N, Laher I, Ayas N. Epidemiology of sleep disturbances and cardiovascular consequences. Can J Cardiol 2015;31:873-879.

285. Sofi F, Cesari F, Casini A, Macchi C, Abbate R, Gensini GF. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. Eur J Prev Cardiol 2014;21:57-64.

286. Ge L, Guyatt G, Tian J, Pan B, Chang Y, Chen Y, Li H, Zhang J, Li Y, Ling J, Yang K. Insomnia and risk of mortality from all-cause, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Sleep Med Rev 2019;48:101215.

287. Yin J, Jin X, Shan Z, Li S, Huang H, Li P, Peng X, Peng Z, Yu K, Bao W, Yang W, Chen X, Liu L. Relationship of sleep duration with all-cause mortality and cardiovascular events: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. J Am Heart Assoc 2017;6:e005947.

288. Kerkhof GA. Epidemiology of sleep and sleep disorders in The Netherlands. Sleep Med 2017;30:229-239.

289. Remi J, Pollmacher T, Spiegelhalder K, Trenkwalder C, Young P. Sleep-related disorders in neurology and psychiatry. Dtsch Arztebl Int 2019;116:681-688.

290. Kalmbach DA, Cuamatzi-Castelan AS, Tonnu CV, Tran KM, Anderson JR, Roth T, Drake CL. Hyperarousal and sleep reactivity in insomnia: current insights. Nat Sci Sleep 2018;10:193-201.

291. Tietjens JR, Claman D, Kezirian EJ, De Marco T, Mirzayan A, Sadroonri B, Goldberg AN, Long C, Gerstenfeld EP, Yeghiazarians, Y. Obstructive sleep apnea in cardiovascular disease: a review of the literature and proposed multidisciplinary clinical management strategy. J Am Heart Assoc 2019;8:e010440.

292. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, Mediano O, Chen R, Drager LF, Liu Z, Chen G, Du B, McArdle N, Mukherjee S, Tripathi M, Billot L, Li Q, Lorenzi-Filho G, Barbe F, Redline S, Wang J, Arima H, Neal B, White DP, Grunstein RR, Zhong N, Anderson CS, SAVE Investigators and Coordinators. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. N Engl J Med 2016;375:919-931.

293. Collen J, Lettieri C, Wickwire E, Holley A. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease, a story of confounders! Sleep Breath 2020;24:1299-1313.

294. Drager LF, McEvoy RD, Barbe F, Lorenzi-Filho G, Redline S, INCOSACT Initiative (International Collaboration of Sleep Apnea Cardiovascular Trialists). Sleep apnea and cardiovascular disease: lessons from recent trials and need for team science. Circulation 2017;136:1840-1850.

295. Kasiakogias A, Tsioufis C, Thomopoulos C, Tousoulis D. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in hypertensive patients with obstructive sleep apnoea. J Hypertens 2014;32:2279-2280.

296. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jonsson B, Olesen J, Allgulander C, Alonso J, Faravelli C, Fratiglioni L, Jennum P, Lieb R, Maercker A, van Os J, Preisig M, Salvador-Carulla L, Simon R, Steinhausen HC. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. Eur Neuropsychopharmacol 2011;21:655-679.

297. Krupchanka D, Mlada K, Winkler P, Khazaal Y, Albanese E. Mortality in people with mental disorders in the Czech Republic: a nationwide, register-based cohort study. Lancet Public Health 2018;3:e289-e295.

298. Starace F, Mungai F, Baccari F, Galeazzi GM. Excess mortality in people with mental illness: findings from a Northern Italy psychiatric case register. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2018;53:249-257.

299. John U, Rumpf HJ, Hanke M, Meyer C. Mental disorders and total mortality after 20 years in an adult general population sample. Eur Psychiatry 2020;63:e30.

300. Lawrence D, Hancock KJ, Kisely S. The gap in life expectancy from preventable physical illness in psychiatric patients in Western Australia: retrospective analysis of population based registers. BMJ 2013;346:f2539.

301. Scott KM, de Jonge P, Alonso J, Viana MC, Liu Z, O'Neill S, Aguilar-Gaxiola S, Bruffaerts R, Caldas-de-Almeida JM, Stein DJ, de Girolamo G, Florescu SE, Hu C, Taib NI, Lepine JP, Levinson D, Matschinger H, Medina-Mora ME, Piazza M, Posada-Villa JA, Uda H, Wojtyniak BJ, Lim CC, Kessler RC. Associations between DSM-IV mental disorders and subsequent heart disease onset: beyond depression. Int J Cardiol 2013;168:5293-5299.

302. Harter M, Baumeister H, Reuter K, Jacobi F, Hofler M, Bengel J, Wittchen HU. Increased 12-month prevalence rates of mental disorders in patients with chronic somatic diseases. Psychother Psychosom 2007;76:354-360.

303. Dar T, Radfar A, Abohashem S, Pitman RK, Tawakol A, Osborne MT. Psychosocial Stress and Cardiovascular Disease. Curr Treat Options Cardiovasc Med 2019;21:23.

304. Zhang WY, Nan N, Song XT, Tian JF, Yang XY. Impact of depression on clinical outcomes following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2019;9:e026445.

305. Petersen BD, Stenager E, Mogensen CB, Erlangsen A. The association between heart diseases and suicide: a nationwide cohort study. J Intern Med 2020;287:558-568.

306. Duflou J. Psychostimulant use disorder and the heart. Addiction 2020;115:175-183.

307. Schnyder N, Panczak R, Groth N, Schultze-Lutter F. Association between mental health-related stigma and active help-seeking: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry 2017;210:261-268.

308. Knaak S, Mantler E, Szeto A. Mental illness-related stigma in healthcare: barriers to access and care and evidence-based solutions. Healthc Manage Forum 2017;30:111-116.

309. Henderson C, Noblett J, Parke H, Clement S, Caffrey A, Gale-Grant O, Schulze B, Druss B, Thornicroft G. Mental health-related stigma in health care and mental health-care settings. Lancet Psychiatry 2014;1:467-482.

310. Thornicroft G. Physical health disparities and mental illness: the scandal of premature mortality. Br J Psychiatry 2011;199:441-442.

311. Cunningham R, Poppe K, Peterson D, Every-Palmer S, Soosay I, Jackson R. Prediction of cardiovascular disease risk among people with severe mental illness: a cohort study. PLoS One 2019;14:e0221521.

312. Piepoli MF, Abreu A, Albus C, Ambrosetti M, Brotons C, Catapano AL, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hoes A, Lochen ML, Matrone B, Redon J, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M. Update on cardiovascular prevention in clinical practice: a position paper of the European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. Eur J Prev Cardiol 2020;27:181-205.

313. Alexander M, Loomis AK, van der Lei J, Duarte-Salles T, Prieto-Alhambra D, Ansell D, Pasqua A, Lapi F, Rijnbeek P, Mosseveld M, Avillach P, Egger P, Dhalwani NN, Kendrick S, Celis-Morales C, Waterworth DM, Alazawi W, Sattar N. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident acute myocardial infarction and stroke: findings from matched cohort study of 18 million European adults. BMJ 2019;367:l5367.

314. Young L, Cho L. Unique cardiovascular risk factors in women. Heart 2019;105:1656-1660.

315. Dam V, Onland-Moret NC, Verschuren WMM, Boer JMA, Benschop L, Franx A, Moons KGM, Boersma E, van der Schouw YT, CREW-Consortium. Cardiovascular risk model performance in women with and without hypertensive disorders of pregnancy. Heart 2019;105:330-336.

316. Grandi SM, Filion KB, Yoon S, Ayele HT, Doyle CM, Hutcheon JA, Smith GN, Gore GC, Ray JG, Nerenberg K, Platt RW. Cardiovascular disease-related morbidity and mortality in women with a history of pregnancy complications. Circulation 2019;139:1069-1079.

317. Riise HKR, Sulo G, Tell GS, Igland J, Nygard O, Iversen AC, Daltveit AK. Association between gestational hypertension and risk of cardiovascular disease among 617 589 Norwegian women. J Am Heart Assoc 2018;7:e008337.

318. Grandi SM, Reynier P, Platt RW, Basso O, Filion KB. The timing of onset of hypertensive disorders in pregnancy and the risk of incident hypertension and cardiovascular disease. Int J Cardiol 2018;270:273-275.

319. Timpka S, Markovitz A, Schyman T, Mogren I, Fraser A, Franks PW, Rich-Edwards JW. Midlife development of type 2 diabetes and hypertension in women by history of hypertensive disorders of pregnancy. Cardiovasc Diabetol 2018;17:124.

320. Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. Diabetologia 2019;62:905-914.

321. Claesson R, Ignell C, Shaat N, Berntorp K. HbA1c as a predictor of diabetes after gestational diabetes mellitus. Prim Care Diabetes 2017;11:46-51.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

322. Ding T, Hardiman PJ, Petersen I, Wang FF, Qu F, Baio G. The prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women of different ethnicity: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget 2017;8:96351-96358.
323. Liu J, Wu Q, Hao Y, Jiao M, Wang X, Jiang S, Han L. Measuring the global disease burden of polycystic ovary syndrome in 194 countries: Global Burden of Disease Study 2017. Hum Reprod 2021;36:1108-1119.
324. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, Kelsey SF, Kip KE, Cooper-Dehoff RM, Johnson BD, Vaccarino V, Reis SE, Bittner V, Hodgson TK, Rogers W, Pepine CJ. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health–National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1276-1284.
325. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JS, Fauser BC, Chowdhury R, Kavousi M, Franco OH. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. JAMA Cardiol 2016;1:767-776.
326. Ding DC, Tsai IJ, Wang JH, Lin SZ, Sung FC. Coronary artery disease risk in young women with polycystic ovary syndrome. Oncotarget 2018;9:8756-8764.
327. Hong JS, Yi SW, Kang HC, Jee SH, Kang HG, Bayasgalan G, Ohrr H. Age at menopause and cause-specific mortality in South Korean women: Kangwha Cohort Study. Maturitas 2007;56:411-419.
328. Zhao L, Zhu Z, Lou H, Zhu G, Huang W, Zhang S, Liu F. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and the risk of coronary heart disease (CHD): a meta-analysis. Oncotarget 2016;7:33715-33721.
329. Wellons M, Ouyang P, Schreiner PJ, Herrington DM, Vaidya D. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Menopause 2012;19:1081-1087.
330. DeLay KJ, Haney N, Hellstrom WJ. Modifying risk factors in the management of erectile dysfunction: a review. World J Mens Health 2016;34:89-100.
331. Kessler A, Sollie S, Challacombe B, Briggs K, Van Hemelrijck M. The global prevalence of erectile dysfunction: a review. BJU Int 2019:[Online ahead of print].
332. Ibrahim A, Ali M, Kiernan TJ, Stack AG. Erectile Dysfunction and Ischaemic Heart Disease. Eur Cardiol 2018;13:98-103.
333. Miner M, Nehra A, Jackson G, Bhasin S, Billups K, Burnett AL, Buvat J, Carson C, Cunningham G, Ganz P, Goldstein I, Guay A, Hackett G, Kloner RA, Kostis JB, LaFlamme KE, Montorsi P, Ramsey M, Rosen R, Sadovsky R, Seftel A, Shabsigh R, Vlachopoulos C, Wu F. All men with vasculogenic erectile dysfunction require a cardiovascular workup. Am J Med 2014;127:174-182.
334. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Salonia A, Briganti A, Werba JP, Montorsi F. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease: matching the right target with the right test in the right patient. Eur Urol 2006;50:721-731.
335. Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Ioakeimidis NK, Aznaouridis KA, Stefanadis CI. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2013;6:99-109.
336. Zhao B, Zhang W. Does erectile dysfunction independently predict cardiovascular events? It's time to act on the evidence. Eur J Prev Cardiol 2018;25:1307-1311.
337. Chrysant SG. Antihypertensive therapy causes erectile dysfunction. Curr Opin Cardiol 2015;30:383-390.
338. Fan Y, Hu B, Man C, Cui F. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the general population: a meta-analysis of cohort studies. World J Urol 2018;36:1681-1689.
339. Imprialos KP, Stavropoulos K, Doumas M, Tziomalos K, Karagiannis A, Athyros VG. Sexual dysfunction, cardiovascular risk and effects of pharmacotherapy. Curr Vasc Pharmacol 2018;16:130-142.
340. Osondu CU, Vo B, Oni ET, Blaha MJ, Veledar E, Feldman T, Agatston AS, Nasir K, Aneni EC. The relationship of erectile dysfunction and subclinical cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. Vasc Med 2018;23:9-20.
341. Raheem OA, Su JJ, Wilson JR, Hsieh TC. The association of erectile dysfunction and cardiovascular disease: a systematic critical review. Am J Mens Health 2017;11:552-563.
342. Gowani Z, Uddin SMI, Mirbolouk M, Ayyaz D, Billups KL, Miner M, Feldman DI, Blaha MJ. Vascular erectile dysfunction and subclinical cardiovascular disease. Curr Sex Health Rep 2017;9:305-312.
343. Shah NP, Cainzos-Achirica M, Feldman DI, Blumenthal RS, Nasir K, Miner MM, Billups KL, Blaha MJ. cardiovascular disease prevention in men with vascular erectile dysfunction: the view of the preventive cardiologist. Am J Med 2016;129:251-259.
344. Gerbild H, Larsen CM, Graugaard C, Areskoug Josefsson K. Physical activity to improve erectile function: a systematic review of intervention studies. Sex Med 2018;6:75-89.
345. Vlachopoulos C, Jackson G, Stefanadis C, Montorsi P. Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. Eur Heart J 2013;34:2034-2046.
346. Rachamin Y, Grischott T, Rosemann T, Meyer MR. Inferior control of low-density lipoprotein cholesterol in women is the primary sex difference in modifiable cardiovascular risk: a large-scale, cross-sectional study in primary care. Atherosclerosis 2021;324:141-147.
347. Victor BM, Teal V, Ahedor L, Karalis DG. Gender differences in achieving optimal lipid goals in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 2014;113:1611-1615.
348. Virani SS, Woodard LD, Ramsey DJ, Urech TH, Akeroyd JM, Shah T, Deswal A, Bozkurt B, Ballantyne CM, Petersen LA. Gender disparities in evidence-based statin therapy in patients with cardiovascular disease. Am J Cardiol 2015;115:21-26.
349. Xia S, Du X, Guo L, Du J, Arnott C, Lam CSP, Huffman MD, Arima H, Yuan Y, Zheng Y, Wu S, Guang X, Zhou X, Lin H, Cheng X, Anderson CS, Dong J, Ma C. Sex Differences in primary and secondary prevention of cardiovascular disease in China. Circulation 2020;141:530-539.
350. Hyun KK, Redfern J, Patel A, Peiris D, Brieger D, Sullivan D, Harris M, Usherwood T, MacMahon S, Lyford M, Woodward M. Gender inequalities in cardiovascular risk factor assessment and management in primary healthcare. Heart 2017;103:492-498.
351. Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK. Sex/gender differences in cardiovascular disease prevention: what a difference a decade makes. Circulation 2011;124:2145-2154.
352. Wandell PE, de Waard AM, Holzmann MJ, Gornitzki C, Lionis C, de Wit N, Sondergaard J, Sonderlund AL, Kral N, Seifert B, Korevaar JC, Schellevis FG, Carlsson AC. Barriers and facilitators among health professionals in primary care to prevention of cardiometabolic diseases: a systematic review. Fam Pract 2018;35:383-398.
353. Astin F, Lucock M, Jennings CS. Heart and mind: behavioural cardiology demystified for the clinician. Heart 2019;105:881-888.
354. Lee WW, Choi KC, Yum RW, Yu DS, Chair SY. Effectiveness of motivational interviewing on lifestyle modification and health outcomes of clients at risk or diagnosed with cardiovascular diseases: a systematic review. Int J Nurs Stud 2016;53:331-341.
355. Zulman DM, Haverfield MC, Shaw JG, Brown-Johnson CG, Schwartz R, Tierney AA, Zionts DL, Safaeinili N, Fischer M, Thadaney Israni S, Asch SM, Verghese A. Practices to foster physician presence and connection with patients in the clinical encounter. JAMA 2020;323:70-81.
356. Miller WR, Rose GS. Toward a theory of motivational interviewing. Am Psychol 2009;64:527-537.
357. Michie S, van Stralen MM, West R. The behaviour change wheel: a new method for characterising and designing behaviour change interventions. Implement Sci 2011;6:42.
358. Ambrosetti M, Abreu A, Corra U, Davos CH, Hansen D, Frederix I, Iliou MC, Pedretti RF, Schmid JP, Vigorito C, Voller H, Wilhelm M, Piepoli MF, Bjarnason-Wehrens B, Berger T, Cohen-Solal A, Cornelissen V, Dendale P, Doehner W, Gaita D, Gevaert AB, Kemps H, Kraenkel N, Laukkanen J, Mendes M, Niebauer J, Simonenko M, Zwisler AO. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: from knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. Eur J Prev Cardiol 2020:2047487320913379.
359. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. Am J Med 2012;125:882-887e881.
360. Brown MT, Bussell J, Dutta S, Davis K, Strong S, Mathew S. Medication adherence: truth and consequences. Am J Med Sci 2016;351:387-399.
361. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, Stricker B, Mendis S, Hofman A, Mant J, Franco OH. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. Eur Heart J 2013;34:2940-2948.
362. Arlt AD, Nestoriuc Y, Rief W. Why current drug adherence programs fail: addressing psychological risk factors of nonadherence. Curr Opin Psychiatry 2017;30:326-333.
363. Easthall C, Taylor N, Bhattacharya D. Barriers to medication adherence in patients prescribed medicines for the prevention of cardiovascular disease: a conceptual framework. Int J Pharm Pract 2019;27:223-231.
364. Seabury SA, Dougherty JS, Sullivan J. Medication adherence as a measure of the quality of care provided by physicians. Am J Manag Care 2019;25:78-83.
365. Schneider APH, Gaedke MA, Garcez A, Barcellos NT, Paniz VMV. Effect of characteristics of pharmacotherapy on non-adherence in chronic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Int J Clin Pract 2018;72:[Epub].
366. Albarqouni L, Doust J, Glasziou P. Patient preferences for cardiovascular preventive medication: a systematic review. Heart 2017;103:1578-1586.
367. Hennein R, Hwang SJ, Au R, Levy D, Muntner P, Fox CS, Ma J. Barriers to medication adherence and links to cardiovascular disease risk factor control: the Framingham Heart Study. Intern Med J 2018;48:414-421.
368. Goldstein CM, Gathright EC, Garcia S. Relationship between depression and medication adherence in cardiovascular disease: the perfect challenge for the integrated care team. Patient Prefer Adherence 2017;11:547-559.
369. Palmer MJ, Barnard S, Perel P, Free C. Mobile phone-based interventions for improving adherence to medication prescribed for the primary prevention of cardiovascular disease in adults. Cochrane Database Syst Rev 2018;6:CD012675.
370. Guerriero C, Cairns J, Roberts I, Rodgers A, Whittaker R, Free C. The cost-effectiveness of smoking cessation support delivered by mobile phone text messaging: Txt2stop. Eur J Health Econ 2013;14:789-797.
371. Kraus WE, Powell KE, Haskell WL, Janz KF, Campbell WW, Jakicic JM, Troiano RP, Sprow K, Torres A, Piercy KL, 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Physical activity, all-cause and cardiovascular mortality, and cardiovascular disease. Med Sci Sports Exerc 2019;51:1270-1281.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

372. Powell KE, King AC, Buchner DM, Campbell WW, DiPietro L, Erickson KI, Hillman CH, Jakicic JM, Janz KF, Katzmarzyk PT, Kraus WE, Macko RF, Marquez DX, McTiernan A, Pate RR, Pescatello LS, Whitt-Glover MC. The Scientific Foundation for the Physical Activity Guidelines for Americans, 2nd Edition. J Phys Act Health 2018:1-11.
373. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW, 3rd, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. Circulation 2011;124:789-795.
374. Hupin D, Roche F, Gremeaux V, Chatard JC, Oriol M, Gaspoz JM, Barthelemy JC, Edouard P. Even a low-dose of moderate-to-vigorous physical activity reduces mortality by 22% in adults aged ≥60 years: a systematic review and meta-analysis. Br J Sports Med 2015;49:1262-1267.
375. Ekelund U, Tarp J, Steene-Johannessen J, Hansen BH, Jefferis B, Fagerland MW, Whincup P, Diaz KM, Hooker SP, Chernofsky A, Larson MG, Spartano N, Vasan RS, Dohrn IM, Hagstromer M, Edwardson C, Yates T, Shiroma E, Anderssen SA, Lee IM. Dose-response associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: systematic review and harmonised meta-analysis. BMJ 2019;366:l4570.
376. Patterson R, McNamara E, Tainio M, de Sa TH, Smith AD, Sharp SJ, Edwards P, Woodcock J, Brage S, Wijndaele K. Sedentary behaviour and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and incident type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis. Eur J Epidemiol 2018;33:811-829.
377. Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, Bajaj RR, Silver MA, Mitchell MS, Alter DA. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2015;162:123-132.
378. Liu Y, Lee DC, Li Y, Zhu W, Zhang R, Sui X, Lavie CJ, Blair SN. Associations of resistance exercise with cardiovascular disease morbidity and mortality. Med Sci Sports Exerc 2019;51:499-508.
379. Saeidifard F, Medina-Inojosa JR, West CP, Olson TP, Somers VK, Bonikowske AR, Prokop LJ, Vinciguerra M, Lopez-Jimenez F. The association of resistance training with mortality: a systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol 2019;26:1647-1665.
380. Cradock KA, OL G, Finucane FM, Gainforth HL, Quinlan LR, Ginis KA. Behaviour change techniques targeting both diet and physical activity in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Int J Behav Nutr Phys Act 2017;14:18.
381. Howlett N, Trivedi D, Troop NA, Chater AM. Are physical activity interventions for healthy inactive adults effective in promoting behavior change and maintenance, and which behavior change techniques are effective? A systematic review and meta-analysis. Transl Behav Med 2019;9:147_157.
382. Brickwood KJ, Watson G, O'Brien J, Williams AD. Consumer-based wearable activity trackers increase physical activity participation: systematic review and meta-analysis. JMIR Mhealth Uhealth 2019;7:e11819.
383. Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, Mumford JE, Afshin A, Estep K, Veerman JL, Delwiche K, Iannarone ML, Moyer ML, Cercy K, Vos T, Murray CJ, Forouzanfar MH. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. BMJ 2016;354:i3857.
384. Wahid A, Manek N, Nichols M, Kelly P, Foster C, Webster P, Kaur A, Friedemann Smith C, Wilkins E, Rayner M, Roberts N, Scarborough P. Quantifying the association between physical activity and cardiovascular disease and diabetes: a systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc 2016;5:e002495.
385. Moore SC, Patel AV, Matthews CE, Berrington de Gonzalez A, Park Y, Katki HA, Linet MS, Weiderpass E, Visvanathan K, Helzlsouer KJ, Thun M, Gapstur SM, Hartge P, Lee IM. Leisure time physical activity of moderate to vigorous intensity and mortality: a large pooled cohort analysis. PLoS Med 2012;9:e1001335.
386. Moore SC, Lee IM, Weiderpass E, Campbell PT, Sampson JN, Kitahara CM, Keadle SK, Arem H, Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Adami HO, Blair CK, Borch KB, Boyd E, Check DP, Fournier A, Freedman ND, Gunter M, Johannson M, Khaw KT, Linet MS, Orsini N, Park Y, Riboli E, Robien K, Schairer C, Sesso H, Spriggs M, Van Dusen R, Wolk A, Matthews CE, Patel AV. Association of leisure-time physical activity with risk of 26 types of cancer in 1.44 million adults. JAMA Intern Med 2016;176:816-825.
387. Arem H, Moore SC, Patel A, Hartge P, Berrington de Gonzalez A, Visvanathan K, Campbell PT, Freedman M, Weiderpass E, Adami HO, Linet MS, Lee IM, Matthews CE. Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. JAMA Intern Med 2015;175:959-967.
388. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Back M, Borjesson M, Caselli S, Collet JP, Corrado D, Drezner JA, Halle M, Hansen D, Heidbuchel H, Myers J, Niebauer J, Papadakis M, Piepoli MF, Prescott E, Roos-Hesselink JW, Graham Stuart A, Taylor RS, Thompson PD, Tiberi M, Vanhees L, Wilhelm M, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. Eur Heart J 2021;42:17-96.
389. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, Nieman DC, Swain DP, American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. Med Sci Sports Exerc 2011;43:1334-1359.
390. Jakicic JM, Kraus WE, Powell KE, Campbell WW, Janz KF, Troiano RP, Sprow K, Torres A, Piercy KL, 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Association between bout duration of physical activity and health: systematic review. Med Sci Sports Exerc 2019;51:1213-1219.
391. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR, Jr., Tudor-Locke C, Greer JL, Vezina J, Whitt-Glover MC, Leon AS. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. Med Sci Sports Exerc 2011;43:1575-1581.
392. Howley ET. Type of activity: resistance, aerobic and leisure versus occupational physical activity. Med Sci Sports Exerc 2001;33:S364_369; discussion S419-320.
393. Ortega FB, Silventoinen K, Tynelius P, Rasmussen F. Muscular strength in male adolescents and premature death: cohort study of one million participants. BMJ 2012;345:e7279.
394. Ruiz JR, Sui X, Lobelo F, Morrow JR, Jr., Jackson AW, Sjostrom M, Blair SN. Association between muscular strength and mortality in men: prospective cohort study. BMJ 2008;337:a439.
395. Volaklis KA, Halle M, Meisinger C. Muscular strength as a strong predictor of mortality: a narrative review. Eur J Intern Med 2015;26:303-310.
396. Chastin SFM, De Craemer M, De Cocker K, Powell L, Van Cauwenberg J, Dall P, Hamer M, Stamatakis E. How does light-intensity physical activity associate with adult cardiometabolic health and mortality? Systematic review with meta-analysis of experimental and observational studies. Br J Sports Med 2019;53:370-376.
397. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT, Lancet Physical Activity Series Working Group. Effect of physical inactivity on major noncommunicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. Lancet 2012;380:219-229.
398. Katzmarzyk PT, Powell KE, Jakicic JM, Troiano RP, Piercy K, Tennant B, 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Sedentary behavior and health: update from the 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Med Sci Sports Exerc 2019;51:1227-1241.
399. Young DR, Hivert MF, Alhassan S, Camhi SM, Ferguson JF, Katzmarzyk PT, Lewis CE, Owen N, Perry CK, Siddique J, Yong CM, Physical Activity Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and Stroke Council. Sedentary behavior and cardiovascular morbidity and mortality: a Science Advisory from the American Heart Association. Circulation 2016;134:e262-279.
400. Yates T, Edwardson CL, Celis-Morales C, Biddle SJH, Bodicoat D, Davies MJ, Esliger D, Henson J, Kazi A, Khunti K, Sattar N, Sinclair AJ, Rowlands A, Velayudhan L, Zaccardi F, Gill JMR. Metabolic effects of breaking prolonged sitting with standing or light walking in older South Asians and White Europeans: a randomized acute study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2020;75:139-146.
401. Eilat-Adar S, Sinai T, Yosefy C, Henkin Y. Nutritional recommendations for cardiovascular disease prevention. Nutrients 2013;5:3646-3683.
402. European Heart Network. Transforming European food and drink policies for cardiovascular health. http://www.ehnheart.org/publications-and-papers/publications/1093:transforming-european-food-and-drinks-policies-for-cardiovascular-health.html (21 July 2020).
403. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr 2010;92:1189-1196.
404. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, Gomez-Gracia E, Ruiz-Gutierrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pinto X, Basora J, Munoz MA, Sorli JV, Martinez JA, Fito M, Gea A, Hernan MA, Martinez-Gonzalez MA, PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. N Engl J Med 2018;378:e34.
405. Mensink RP. Effects of saturated fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a systematic review and regression analysis https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246104/9789241565349-eng.pdf?sequence=1 (21 July 2020).
406. Guasch-Ferre M, Satija A, Blondin SA, Janiszewski M, Emlen E, O'Connor LE, Campbell WW, Hu FB, Willett WC, Stampfer MJ. Meta-Analysis of randomized controlled trials of red meat consumption in comparison with various comparison diets on cardiovascular risk factors. Circulation 2019;139:1828-1845.
407. Chen M, Li Y, Sun Q, Pan A, Manson JE, Rexrode KM, Willett WC, Rimm EB, Hu FB. Dairy fat and risk of cardiovascular disease in 3 cohorts of US adults. Am J Clin Nutr 2016;104:1209-1217.
408. Li Y, Hruby A, Bernstein AM, Ley SH, Wang DD, Chiuve SE, Sampson L, Rexrode KM, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Saturated fats compared with unsaturated fats and sources of carbohydrates in relation to risk of coronary heart disease: a prospective cohort study. J Am Coll Cardiol 2015;66:1538-1548.
409. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, Miller M, Rimm EB, Rudel LL, Robinson JG, Stone NJ, Van Horn LV, American Heart Association. Dietary fats and cardiovascular disease: a Presidential Advisory from the American Heart Association. Circulation 2017;136:e1-e23.
410. He FJ, Tan M, Ma Y, MacGregor GA. Salt reduction to prevent hypertension and cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol 2020;75:632-647.
411. Willett W, Rockstrom J, Loken B, Springmann M, Lang T, Vermeulen S, Garnett T, Tilman D, DeClerck F, Wood A, Jonell M, Clark M, Gordon LJ, Fanzo J, Hawkes C, Zurayk R, Rivera JA, De Vries W, Majele Sibanda L, Afshin A, Chaudhary A, Herrero M, Agustina R, Branca F, Lartey A, Fan S, Crona B, Fox E, Bignet V, Troell M, Lindahl T, Singh S, Cornell SE, Srinath Reddy K, Narain S, Nishtar S,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

Murray CJL. Food in the Anthropocene: the EAT-Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. Lancet 2019;393:447-492.
412. World Health Organization. A healthy diet sustainably produced. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/278948/WHO-NMH-NHD-18.12-eng.pdf?ua=1 (21 July 2020).
413. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, Paige E, Paul DS, Sweeting M, Burgess S, Bell S, Astle W, Stevens D, Koulman A, Selmer RM, Verschuren WMM, Sato S, Njolstad I, Woodward M, Salomaa V, Nordestgaard BG, Yeap BB, Fletcher A, Melander O, Kuller LH, Balkau B, Marmot M, Koenig W, Casiglia E, Cooper C, Arndt V, Franco OH, Wennberg P, Gallacher J, de la Camara AG, Volzke H, Dahm CC, Dale CE, Bergmann MM, Crespo CJ, van der Schouw YT, Kaaks R, Simons LA, Lagiou P, Schoufour JD, Boer JMA, Key TJ, Rodriguez B, Moreno-Iribas C, Davidson KW, Taylor JO, Sacerdote C, Wallace RB, Quiros JR, Tumino R, Blazer DG, 2nd, Linneberg A, Daimon M, Panico S, Howard B, Skeie G, Strandberg T, Weiderpass E, Nietert PJ, Psaty BM, Kromhout D, Salamanca-Fernandez E, Kiechl S, Krumholz HM, Grioni S, Palli D, Huerta JM, Price J, Sundstrom J, Arriola L, Arima H, Travis RC, Panagiotakos DB, Karakatsani A, Trichopoulou A, Kuhn T, Grobbee DE, Barrett-Connor E, van Schoor N, Boeing H, Overvad K, Kauhanen J, Wareham N, Langenberg C, Forouhi N, Wennberg M, Despres JP, Cushman M, Cooper JA, Rodriguez CJ, Sakurai M, Shaw JE, Knuiman M, Voortman T, Meisinger C, Tjonneland A, Brenner H, Palmieri L, Dallongeville J, Brunner EJ, Assmann G, Trevisan M, Gillum RF, Ford I, Sattar N, Lazo M, Thompson SG, Ferrari P, Leon DA, Smith GD, Peto R, Jackson R, Banks E, Di Angelantonio E, Danesh J, Emerging Risk Factors Collaboration/EPIC-CVD/UK Biobank Alcohol Study Group. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. Lancet 2018;391:1513-1523.
414. Millwood IY, Walters RG, Mei XW, Guo Y, Yang L, Bian Z, Bennett DA, Chen Y, Dong C, Hu R, Zhou G, Yu B, Jia W, Parish S, Clarke R, Davey Smith G, Collins R, Holmes MV, Li L, Peto R, Chen Z, China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500 000 men and women in China. Lancet 2019;393:1831-1842.
415. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, Silverwood RJ, Guo Y, Ye Z, Prieto-Merino D, Dehghan A, Trompet S, Wong A, Cavadino A, Drogan D, Padmanabhan S, Li S, Yesupriya A, Leusink M, Sundstrom J, Hubacek JA, Pikhart H, Swerdlow DI, Panayiotou AG, Borinskaya SA, Finan C, Shah S, Kuchenbaecker KB, Shah T, Engmann J, Folkersen L, Eriksson P, Ricceri F, Melander O, Sacerdote C, Gamble DM, Rayaprolu S, Ross OA, McLachlan S, Vikhireva O, Sluijs I, Scott RA, Adamkova V, Flicker L, Bockxmeer FM, Power C, Marques-Vidal P, Meade T, Marmot MG, Ferro JM, Paulos-Pinheiro S, Humphries SE, Talmud PJ, Mateo Leach I, Verweij N, Linneberg A, Skaaby T, Doevendans PA, Cramer MJ, van der Harst P, Klungel OH, Dowling NF, Dominiczak AF, Kumari M, Nicolaides AN, Weikert C, Boeing H, Ebrahim S, Gaunt TR, Price JF, Lannfelt L, Peasey A, Kubinova R, Pajak A, Malyutina S, Voevoda MI, Tamosiunas A, Maitland-van der Zee AH, Norman PE, Hankey GJ, Bergmann MM, Hofman A, Franco OH, Cooper J, Palmen J, Spiering W, de Jong PA, Kuh D, Hardy R, Uitterlinden AG, Ikram MA, Ford I, Hypponen E, Almeida OP, Wareham NJ, Khaw KT, Hamsten A, Husemoen LL, Tjonneland A, Tolstrup JS, Rimm E, Beulens JW, Verschuren WM, Onland-Moret NC, Hofker MH, Wannamethee SG, Whincup PH, Morris R, Vicente AM, Watkins H, Farrall M, Jukema JW, Meschia J, Cupples LA, Sharp SJ, Fornage M, Kooperberg C, LaCroix AZ, Dai JY, Lanktree MB, Siscovick DS, Jorgenson E, Spring B, Coresh J, Li YR, Buxbaum SG, Schreiner PJ, Ellison RC, Tsai MY, Patel SR, Redline S, Johnson AD, Hoogeveen RC, Hakonarson H, Rotter JI, Boerwinkle E, de Bakker PI, Kivimaki M, Asselbergs FW, Sattar N, Lawlor DA, Whittaker J, Davey Smith G, Mukamal K, Psaty BM, Wilson JG, Lange LA, Hamidovic A, Hingorani AD, Nordestgaard BG, Bobak M, Leon DA, Langenberg C, Palmer TM, Reiner AP, Keating BJ, Dudbridge F, Casas JP, InterAct Consortium. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. BMJ 2014;349:g4164.
416. Zeraatkar D, Johnston BC, Bartoszko J, Cheung K, Bala MM, Valli C, Rabassa M, Sit D, Milio K, Sadeghirad B, Agarwal A, Zea AM, Lee Y, Han MA, Vernooij RWM, Alonso-Coello P, Guyatt GH, El Dib R. Effect of lower versus higher red meat intake on cardiometabolic and cancer outcomes: a systematic review of randomized trials. Ann Intern Med 2019;171:721-731.
417. Zhong VW, Van Horn L, Greenland P, Carnethon MR, Ning H, Wilkins JT, Lloyd-Jones DM, Allen NB. Associations of processed meat, unprocessed red meat, poultry, or fish intake with incident cardiovascular disease and all-cause mortality. JAMA Intern Med 2020;180:503-512.
418. Zheng J, Huang T, Yu Y, Hu X, Yang B, Li D. Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies. Public Health Nutr 2012;15:725-737.
419. Mullee A, Romaguera D, Pearson-Stuttard J, Viallon V, Stepien M, Freisling H, Fagherazzi G, Mancini FR, Boutron-Ruault MC, Kuhn T, Kaaks R, Boeing H, Aleksandrova K, Tjonneland A, Halkjaer J, Overvad K, Weiderpass E, Skeie G, Parr CL, Quiros JR, Agudo A, Sanchez MJ, Amiano P, Cirera L, Ardanaz E, Khaw KT, Tong TYN, Schmidt JA, Trichopoulou A, Martimianaki G, Karakatsani A, Palli D, Agnoli C, Tumino R, Sacerdote C, Panico S, Bueno-de-Mesquita B, Verschuren WMM, Boer JMA, Vermeulen R, Ramne S, Sonestedt E, van Guelpen B, Holgersson PL, Tsilidis KK, Heath AK, Muller D, Riboli E, Gunter MJ, Murphy N. Association between soft drink consumption and mortality in 10 European countries. JAMA Intern Med 2019;179:1479-1490.
420. World Health Organization. Guideline: sugars intake for adults and children. https://www.who.int/publications/i/item/9789241549028 (21 July 2020).
421. Sundfor TM, Svendsen M, Heggen E, Dushanov S, Klemsdal TO, Tonstad S. BMI modifies the effect of dietary fat on atherogenic lipids: a randomized clinical trial. Am J Clin Nutr 2019;110:832-841.
422. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. N Engl J Med 2006;354:1601-1613.
423. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER, 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH, DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med 2001;344:3-10.
424. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, Dagenais G, Lear S, McQueen M, Diaz R, Avezum A, Lopez-Jaramillo P, Lanas F, Li W, Lu Y, Yi S, Rensheng L, Iqbal R, Mony P, Yusuf R, Yusoff K, Szuba A, Oguz A, Rosengren A, Bahonar A, Yusufali A, Schutte AE, Chifamba J, Mann JF, Anand SS, Teo K, Yusuf S, PURE, EPIDREAM and ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. Lancet 2016;388:465-475.
425. Cappuccio FP, Campbell NR. Population dietary salt reduction and the risk of cardiovascular disease: a commentary on recent evidence. J Clin Hypertens (Greenwich) 2017;19:4-5.
426. He FJ, Ma Y, Campbell NRC, MacGregor GA, Cogswell ME, Cook NR. Formulas to estimate dietary sodium intake from spot urine alter sodium-mortality relationship. Hypertension 2019;74:572-580.
427. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. BMJ 2013;346:f1378.
428. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, Gibson H, Gordon D, Copeland T, D'Agostino D, Friedenberg G, Ridge C, Bubes V, Giovannucci EL, Willett WC, Buring JE, VITAL Research Group. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. N Engl J Med 2019;380:33-44.
429. Huang T, Afzal S, Yu C, Guo Y, Bian Z, Yang L, Millwood IY, Walters RG, Chen Y, Chen N, Gao R, Chen J, Clarke R, Chen Z, Ellervik C, Nordestgaard BG, Lv J, Li L, China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Vitamin D and cause-specific vascular disease and mortality: a Mendelian randomisation study involving 99,012 Chinese and 106,911 European adults. BMC Med 2019;17:160.
430. Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CE, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, Cade JE, Gale CP, Burley VJ. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ 2013;347:f6879.
431. Zhang Z, Xu G, Liu D, Zhu W, Fan X, Liu X. Dietary fiber consumption and risk of stroke. Eur J Epidemiol 2013;28:119-130.
432. Yao B, Fang H, Xu W, Yan Y, Xu H, Liu Y, Mo M, Zhang H, Zhao Y. Dietary fiber intake and risk of type 2 diabetes: a dose-response analysis of prospective studies. Eur J Epidemiol 2014;29:79-88.
433. Giacco R, Costabile G, Della Pepa G, Anniballi G, Griffo E, Mangione A, Cipriano P, Viscovo D, Clemente G, Landberg R, Pacini G, Rivellese AA, Riccardi G. A whole-grain cereal-based diet lowers postprandial plasma insulin and triglyceride levels in individuals with metabolic syndrome. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2014;24:837-844.
434. Wang X, Ouyang Y, Liu J, Zhu M, Zhao G, Bao W, Hu FB. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. BMJ 2014;349:g4490.
435. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. Lancet 2006;367:320-326.
436. Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. J Nutr 2006;136:2588-2593.
437. Luo C, Zhang Y, Ding Y, Shan Z, Chen S, Yu M, Hu FB, Liu L. Nut consumption and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr 2014;100:256-269.
438. Afshin A, Micha R, Khatibzadeh S, Mozaffarian D. Consumption of nuts and legumes and risk of incident ischemic heart disease, stroke, and diabetes: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr 2014;100:278-288.
439. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and cancer: a global perspective, 2018. https://www.wcrf.org/dietandcancer/recommendations/limit-red-processed-meat (21 July 2020).
440. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kiefte-de-Jong JC, Khan H, Baena CP, Prabhakaran D, Hoshen MB, Feldman BS, Pan A, Johnson L, Crowe F, Hu FB, Franco OH. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. BMJ 2014;348:g1903.
441. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2012;308:1024-1033.
442. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, Deane KH, AlAbdulghafoor FK, Summerbell CD, Worthington HV, Song F, Hooper L. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2018;7:CD003177.
443. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, Geleijnse JM, Rauch B, Ness A, Galan P, Chew EY, Bosch J, Collins R, Lewington S, Armitage J, Clarke R, Omega-3 Treatment Trialists' Collaboration. Associations of

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: meta-analysis of 10 trials involving 77917 individuals. JAMA Cardiol 2018;3:225-234.
444. Hu Y, Hu FB, Manson JE. Marine Omega-3 supplementation and cardiovascular disease: an updated meta-analysis of 13 randomized controlled trials involving 127 477 participants. J Am Heart Assoc 2019;8:e013543.
445. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, Davidson MH, Kastelein JJP, Koenig W, McGuire DK, Mozaffarian D, Ridker PM, Ray KK, Katona BG, Himmelmann A, Loss LE, Rensfeldt M, Lundstrom T, Agrawal R, Menon V, Wolski K, Nissen SE. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. JAMA 2020;324:2268-2280.
446. Tverdal A, Selmer R, Cohen JM, Thelle DS. Coffee consumption and mortality from cardiovascular diseases and total mortality: does the brewing method matter? Eur J Prev Cardiol 2020;27:1986-1993.
447. Poole R, Kennedy OJ, Roderick P, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. BMJ 2017;359:j5024.
448. Ras RT, Geleijnse JM, Trautwein EA. LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: a meta-analysis of randomized controlled studies. Br J Nutr 2014;112:214-219.
449. Peng D, Fong A, Pelt AV. Original Research: The effects of red yeast rice supplementation on cholesterol levels in adults. Am J Nurs 2017;117:46-54.
450. Zomer E, Gurusamy K, Leach R, Trimmer C, Lobstein T, Morris S, James WP, Finer N. Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev 2016;17:1001-1011.
451. Wing RR, Espeland MA, Clark JM, Hazuda HP, Knowler WC, Pownall HJ, Unick J, Wadden T, Wagenknecht L, Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) Study Group. Association of weight loss maintenance and weight regain on 4-year changes in CVD risk factors: the Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) Clinical Trial. Diabetes Care 2016;39:1345-1355.
452. Howell S, Kones R. "Calories in, calories out" and macronutrient intake: the hope, hype, and science of calories. Am J Physiol Endocrinol Metab 2017;313:E608-E612.
453. Ge L, Sadeghirad B, Ball GDC, da Costa BR, Hitchcock CL, Svendrovski A, Kiflen R, Quadri K, Kwon HY, Karamouzian M, Adams-Webber T, Ahmed W, Damanhoury S, Zeraatkar D, Nikolakopoulou A, Tsuyuki RT, Tian J, Yang K, Guyatt GH, Johnston BC. Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight and cardiovascular risk factor reduction in adults: systematic review and network meta-analysis of randomized trials. BMJ 2020;369:m696.
454. Tobias DK, Chen M, Manson JE, Ludwig DS, Willett W, Hu FB. Effect of low-fat diet interventions versus other diet interventions on long-term weight change in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3:968-979.
455. Cardoso L, Rodrigues D, Gomes L, Carrilho F. Short- and long-term mortality after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2017;19:1223-1232.
456. Ma C, Avenell A, Bolland M, Hudson J, Stewart F, Robertson C, Sharma P, Fraser C, MacLennan G. Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. BMJ 2017;359:j4849.
457. Mancini JG, Filion KB, Atallah R, Eisenberg MJ. Systematic review of the Mediterranean diet for long-term weight loss. Am J Med 2016;129:407-415 e404.
458. Sofi F, Dinu M, Pagliai G, Cesari F, Gori AM, Sereni A, Becatti M, Fiorillo C, Marcucci R, Casini A. Low-calorie vegetarian versus Mediterranean diets for reducing body weight and improving cardiovascular risk profile: CARDIVEG Study (Cardiovascular Prevention With Vegetarian Diet). Circulation 2018;137:1103-1113.
459. Huang RY, Huang CC, Hu FB, Chavarro JE. Vegetarian diets and weight reduction: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Gen Intern Med 2016;31:109-116.
460. Reynolds A, Mann J, Cummings J, Winter N, Mete E, Te Morenga L. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. Lancet 2019;393:434-445.
461. Kirkpatrick CF, Bolick JP, Kris-Etherton PM, Sikand G, Aspry KE, Soffer DE, Willard KE, Maki KC. Review of current evidence and clinical recommendations on the effects of low-carbohydrate and very-low-carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of body weight and other cardiometabolic risk factors: a scientific statement from the National Lipid Association Nutrition and Lifestyle Task Force. J Clin Lipidol 2019;13:689-711 e681.
462. Seidelmann SB, Claggett B, Cheng S, Henglin M, Shah A, Steffen LM, Folsom AR, Rimm EB, Willett WC, Solomon SD. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. Lancet Public Health 2018;3:e419-e428.
463. Rynders CA, Thomas EA, Zaman A, Pan Z, Catenacci VA, Melanson EL. Effectiveness of intermittent fasting and time-restricted feeding compared to continuous energy restriction for weight loss. Nutrients 2019;11:2442.
464. Kane JA, Mehmood T, Munir I, Kamran H, Kariyanna PT, Zhyvotovska A, Yusupov D, Suleman UJ, Gustafson DR, McFarlane SI. Cardiovascular risk reduction associated with pharmacological weight loss: a meta-analysis. Int J Clin Res Trials 2019;4:131.
465. Barber S, Thornicroft G. Reducing the mortality gap in people with severe mental disorders: the role of lifestyle psychosocial interventions. Front Psychiatry 2018;9:463.
466. Richards SH, Anderson L, Jenkinson CE, Whalley B, Rees K, Davies P, Bennett P, Liu Z, West R, Thompson DR, Taylor RS. Psychological interventions for coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev 2017;4:CD002902.
467. Gulliksson M, Burell G, Vessby B, Lundin L, Toss H, Svardsudd K. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM). Arch Intern Med 2011;171:134-140.
468. Orth-Gomer K, Schneiderman N, Wang HX, Walldin C, Blom M, Jernberg T. Stress reduction prolongs life in women with coronary disease: the Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD). Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2009;2:25-32.
469. Blumenthal JA, Sherwood A, Smith PJ, Watkins L, Mabe S, Kraus WE, Ingle K, Miller P, Hinderliter A. Enhancing cardiac rehabilitation with stress management training: a randomized, clinical efficacy trial. Circulation 2016;133:1341-1350.
470. Pizzi C, Rutjes AW, Costa GM, Fontana F, Mezzetti A, Manzoli L. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease. Am J Cardiol 2011;107:972-979.
471. Kim JM, Stewart R, Lee YS, Lee HJ, Kim MC, Kim JW, Kang HJ, Bae KY, Kim SW, Shin IS, Hong YJ, Kim JH, Ahn Y, Jeong MH, Yoon JS. Effect of escitalopram vs placebo treatment for depression on long-term cardiac outcomes in patients with acute coronary syndrome: a randomized clinical trial. JAMA 2018;320:350-358.
472. He W, Zhou Y, Ma J, Wei B, Fu Y. Effect of antidepressants on death in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. Heart Fail Rev 2020;25:919-926.
473. Angermann CE, Gelbrich G, Stork S, Gunold H, Edelmann F, Wachter R, Schunkert H, Graf T, Kindermann I, Haass M, Blankenberg S, Pankuweit S, Prettin C, Gottwik M, Bohm M, Faller H, Deckert J, Ertl G, MOOD-HF Study Investigators and Committee Members. Effect of escitalopram on all-cause mortality and hospitalization in patients with heart failure and depression: the MOOD-HF randomized clinical trial. JAMA 2016;315:2683-2693.
474. Taylor G, McNeill A, Girling A, Farley A, Lindson-Hawley N, Aveyard P. Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis. BMJ 2014;348:g1151.
475. Prochaska JJ, Hall SE, Delucchi K, Hall SM. Efficacy of initiating tobacco dependence treatment in inpatient psychiatry: a randomized controlled trial. Am J Public Health 2014;104:1557-1565.
476. Cooney GM, Dwan K, Greig CA, Lawlor DA, Rimer J, Waugh FR, McMurdo M, Mead GE. Exercise for depression. Cochrane Database Syst Rev 2013:CD004366.
477. Opie RS, Itsiopoulos C, Parletta N, Sanchez-Villegas A, Akbaraly TN, Ruusunen A, Jacka FN. Dietary recommendations for the prevention of depression. Nutr Neurosci 2017;20:161-171.
478. Palmer VJ, Lewis M, Stylianopolous V, Furler J. Primary care prevention of the cardiovascular health crisis for people with severe mental illnesses: the elephant in the room. Aust J Gen Pract 2018;47:846-850.
479. Druss BG, von Esenwein SA, Compton MT, Rask KJ, Zhao L, Parker RM. A randomized trial of medical care management for community mental health settings: the Primary Care Access, Referral, and Evaluation (PCARE) study. Am J Psychiatry 2010;167:151-159.
480. Osborn D, Burton A, Walters K, Atkins L, Barnes T, Blackburn R, Craig T, Gilbert H, Gray B, Hardoon S, Heinkel S, Holt R, Hunter R, Johnston C, King M, Leibowitz J, Marston L, Michie S, Morris R, Morris S, Nazareth I, Omar R, Petersen I, Peveler R, Pinfold V, Stevenson F, Zomer E. Primary care management of cardiovascular risk for people with severe mental illnesses: the Primrose research programme including cluster RCT. Southampton (UK); 2019.
481. Seldenrijk A, Vogelzangs N, Batelaan NM, Wieman I, van Schaik DJ, Penninx BJ. Depression, anxiety and 6-year risk of cardiovascular disease. J Psychosom Res 2015;78:123-129.
482. Gilsanz P, Kubzansky LD, Tchetgen Tchetgen EJ, Wang Q, Kawachi I, Patton KK, Fitzpatrick AL, Kop WJ, Longstreth WT, Jr., Glymour MM. Changes in depressive symptoms and subsequent risk of stroke in the Cardiovascular Health Study. Stroke 2017;48:43-48.
483. Smolderen KG, Buchanan DM, Gosch K, Whooley M, Chan PS, Vaccarino V, Parashar S, Shah AJ, Ho PM, Spertus JA. Depression treatment and 1-year mortality after acute myocardial infarction: insights from the TRIUMPH Registry (Translational Research Investigating Underlying Disparities in Acute Myocardial Infarction Patients' Health Status). Circulation 2017;135:1681-1689.
484. Smolderen KG, Spertus JA, Gosch K, Dreyer RP, D'Onofrio G, Lichtman JH, Geda M, Beltrame J, Safdar B, Bueno H, Krumholz HM. Depression treatment and health status outcomes in young patients with acute myocardial infarction: insights from the VIRGO study (Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients). Circulation 2017;135:1762-1764.
485. Tully PJ, Baumeister H. Collaborative care for comorbid depression and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ Open 2015;5:e009128.
486. Honkola J, Hookana E, Malinen S, Kaikkonen KS, Junttila MJ, Isohanni M, Kortelainen ML, Huikuri HV. Psychotropic medications and the risk of sudden cardiac death during an acute coronary event. Eur Heart J 2012;33:745-751.
487. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. JAMA 2003; 86-97.
488. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE, Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. Ann Intern Med 2005;142:233-239.
489. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2018;5:CD000146.
490. HughesJR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2007:CD000031.
491. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2016:CD006103.
492. Lindson N, Chepkin SC, Ye W, Fanshawe TR, Bullen C, Hartmann-Boyce J. Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2019;4:CD013308.
493. Woolf KJ, Zabad MN, Post JM, McNitt S, Williams GC, Bisognano JD. Effect of nicotine replacement therapy on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes. Am J Cardiol 2012;110:968-970.
494. Suissa K, Lariviere J, Eisenberg MJ, Eberg M, Gore GC, Grad R, Joseph L, Reynier PM, Filion KB. Efficacy and safety of smoking cessation interventions in patients with cardiovascular disease: a network meta-analysis of randomized controlled trials. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2017;10:e002458.
495. Hu Y, Zong G, Liu G, Wang M, Rosner B, Pan A, Willett WC, Manson JE, Hu FB, Sun Q. Smoking cessation, weight change, type 2 diabetes, and mortality. N Engl J Med 2018;379:623-632.
496. Mons U, Muezzinler A, Gellert C, Schottker B, Abnet CC, Bobak M, de Groot L, Freedman ND, Jansen E, Kee F, Kromhout D, Kuulasmaa K, Laatikainen T, O'Doherty MG, Bueno-de-Mesquita B, Orfanos P, Peters A, van der Schouw YT, Wilsgaard T, Wolk A, Trichopoulou A, Boffetta P, Brenner H, CHANCES Consortium. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. BMJ 2015;350:h1551.
497. Gellert C, Schottker B, Brenner H. Smoking and all-cause mortality in older people: systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 2012;172:837-844.
498. Prugger C, Wellmann J, Heidrich J, De Bacquer D, De Backer G, Perier MC, Empana JP, Reiner Z, Fras Z, Jennings C, Kotseva K, Wood D, Keil U, EUROASPIRE Study Group. Readiness for smoking cessation in coronary heart disease patients across Europe: results from the EUROASPIRE III survey. Eur J Prev Cardiol 2015;22:1212-1219.
499. Hartmann-Boyce J, Stead LF, Cahill K, Lancaster T. Efficacy of interventions to combat tobacco addiction: Cochrane update of 2013 reviews. Addiction 2014;109:1414-1425.
500. Eisenberg MJ, Windle SB, Roy N, Old W, Grondin FR, Bata I, Iskander A, Lauzon C, Srivastava N, Clarke A, Cassavar D, Dion D, Haught H, Mehta SR, Baril JF, Lambert C, Madan M, Abramson BL, Dehghani P, EVITA Investigators. Varenicline for smoking cessation in hospitalized patients with acute coronary syndrome. Circulation 2016;133:21-30.
501. 501. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, Ascher J, Russ C, Krishen A, Evins AE. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet 2016;387:2507-2520.
502. Benowitz NL, Pipe A, West R, Hays JT, Tonstad S, McRae T, Lawrence D, St Aubin L, Anthenelli RM. Cardiovascular safety of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2018;178:622-631.
503. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Lindson N, Bullen C, Begh R, Theodoulou A, Notley C, Rigotti NA, Turner T, Butler AR, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2020;10:CD010216.
504. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Myers Smith K, Bisal N, Li J, Parrott S, Sasieni P, Dawkins L, Ross L, Goniewicz M, Wu Q, McRobbie HJ. A randomized trial of e-cigarettes versus nicotine-replacement therapy. N Engl J Med 2019;380:629-637.
505. Li J, Hajek P, Pesola F, Wu Q, Phillips-Waller A, Przulj D, Myers Smith K, Bisal N, Sasieni P, Dawkins L, Ross L, Goniewicz ML, McRobbie H, Parrott S. Costeffectiveness of e-cigarettes compared with nicotine replacement therapy in stop smoking services in England (TEC study): a randomized controlled trial. Addiction 2020;115:507-517.
506. Kavousi M, Pisinger C, Barthelemy JC, Smedt D, Koskinas K, Marques-Vidal P, Panagiotakos D, Prescott EB, Tiberi M, Vassiliou VS, Lochen ML. Electronic cigarettes and health with special focus on cardiovascular effects: position paper of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). Eur J Prev Cardiol 2020:2047487320941993.
507. European Heart Network. Electronic cigarettes and cardiovascular disease – an update from the European Heart Network. http://www.ehnheart.org/component/attachments/attachments.html?task=attachment&id=3093 (21 July 2020).
508. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Bejot Y, Cabrejo L, Cha JK, Ducrocq G, Giroud M, Guidoux C, Hobeanu C, Kim YJ, Lapergue B, Lavallee PC, Lee BC, Lee KB, Leys D, Mahagne MH, Meseguer E, Nighoghossian N, Pico F, Samson Y, Sibon I, Steg PG, Sung SM, Touboul PJ, Touze E, Varenne O, Vicaut E, Yelles N, Bruckert E, Treat Stroke to Target Investigators. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. N Engl J Med 2020;382:9.
509. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF, European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. Eur Heart J 2011;32:1345-1361.
510. Cartier LJ, Collins C, Lagace M, Douville P. Comparison of fasting and non-fasting lipid profiles in a large cohort of patients presenting at a community hospital. Clin Biochem 2018;52:61-66.
511. Sampson M, Ling C, Sun Q, Harb R, Ashmaig M, Warnick R, Sethi A, Fleming JK, Otvos JD, Meeusen JW, Delaney SR, Jaffe AS, Shamburek R, Amar M, Remaley AT. A new equation for calculation of low-density lipoprotein cholesterol in patients with normolipidemia and/or hypertriglyceridemia. JAMA Cardiol 2020;5:540-548.
512. Penson P, Martin SS, Henney NC, Banach M. Comparison of LDL-C calculation by Friedewald and Martin/Hopkins methods in 12,243 adults from the United States of America [abstract]. Eur Heart J 2020;41(Suppl 2):2932.
513. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, Simes RJ, Durrington P, Hitman GA, Welch KM, DeMicco DA, Zwinderman AH, Clearfield MB, Downs JR, Tonkin AM, Colhoun HM, Gotto AM, Jr., Ridker PM, Kastelein JJ. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. JAMA 2012;307:1302-1309.
514. Welsh C, Celis-Morales CA, Brown R, Mackay DF, Lewsey J, Mark PB, Gray SR, Ferguson LD, Anderson JJ, Lyall DM, Cleland JG, Jhund PS, Gill JMR, Pell JP, Sattar N, Welsh P. Comparison of conventional lipoprotein tests and apolipoproteins in the prediction of cardiovascular disease. Circulation 2019;140:542-552.
515. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM, IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015;372:2387-2397.
516. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR, FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017;376:1713-1722.
517. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM, ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2018;379:2097-2107.
518. Ridker PM, Rose LM, Kastelein JJP, Santos RD, Wei C, Revkin J, Yunis C, Tardif JC, Shear CL, Studies of PCSK9 Inhibition and the Reduction of vascular Events (SPIRE) Investigators. Cardiovascular event reduction with PCSK9 inhibition among 1578 patients with familial hypercholesterolemia: results from the SPIRE randomized trials of bococizumab. J Clin Lipidol 2018;12:958_965.
519. Mozaffarian D. Natural trans fat, dairy fat, partially hydrogenated oils, and cardiometabolic health: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. Eur Heart J 2016;37:1079-1081.
520. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen AJ, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2009;338:b2376.
521. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. J Am Coll Cardiol 2008;52:1769-1781.
522. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. Lancet 2015;385:1397-1405.
523. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, Bruckert E, Jacobson TA, Kopecky SL, Baccara-Dinet MT, Du Y, Pordy R, Gipe DA, ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: the ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. J Clin Lipidol 2015;9:758-769.
524. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, Preiss D, Bruckert E, Ceska R, Lepor N, Ballantyne CM, Gouni-Berthold I, Elliott M, Brennan DM, Wasserman SM, Somaratne R, Scott R, Stein EA, GAUSS-3 Investigators. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. JAMA 2016;315:1580-1590.
525. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairittichai U, Ophascharoensuk V, Fellstrom B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Gronhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Bax-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

ter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R, SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2011;377:2181-2192.

526. Schreml J, Gouni-Berthold I. Role of anti-PCSK9 antibodies in the treatment of patients with statin intolerance. Curr Med Chem 2018;25:1538-1548.

527. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, Blumenthal R, Danesh J, Smith GD, DeMets D, Evans S, Law M, MacMahon S, Martin S, Neal B, Poulter N, Preiss D, Ridker P, Roberts I, Rodgers A, Sandercock P, Schulz K, Sever P, Simes J, Smeeth L, Wald N, Yusuf S, Peto R. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. Lancet 2016;388:2532-2561.

528. Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators, Stitziel NO, Won HH, Morrison AC, Peloso GM, Do R, Lange LA, Fontanillas P, Gupta N, Duga S, Goel A, Farrall M, Saleheen D, Ferrario P, Konig I, Asselta R, Merlini PA, Marziliano N, Notarangelo MF, Schick U, Auer P, Assimes TL, Reilly M, Wilensky R, Rader DJ, Hovingh GK, Meitinger T, Kessler T, Kastrati A, Laugwitz KL, Siscovick D, Rotter JI, Hazen SL, Tracy R, Cresci S, Spertus J, Jackson R, Schwartz SM, Natarajan P, Crosby J, Muzny D, Ballantyne C, Rich SS, O'Donnell CJ, Abecasis G, Sunaev S, Nickerson DA, Buring JE, Ridker PM, Chasman DI, Austin E, Kullo IJ, Weeke PE, Shaffer CM, Bastarache LA, Denny JC, Roden DM, Palmer C, Deloukas P, Lin DY, Tang ZZ, Erdmann J, Schunkert H, Danesh J, Marrugat J, Elosua R, Ardissino D, McPherson R, Watkins H, Reiner AP, Wilson JG, Altshuler D, Gibbs RA, Lander ES, Boerwinkle E, Gabriel S, Kathiresan S. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. N Engl J Med 2014;371:2072-2082.

529. Cho L, Rocco M, Colquhoun D, Sullivan D, Rosenson RS, Dent R, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Stroes E. Clinical profile of statin intolerance in the Phase 3 GAUSS-2 study. Cardiovasc Drugs Ther 2016;30:297-304.

530. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, Bisch JA, Richardson T, Jaros M, Wijngaard PLJ, Kastelein JJP, ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. N Engl J Med 2020;382:1507-1519.

531. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium, Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, Ouwehand W, Watkins H, Samani NJ, Saleheen D, Lawlor D, Reilly MP, Hingorani AD, Talmud PJ, Danesh J. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. Lancet 2010;375:1634-1639.

532. Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, Descamps O, Djuric DM, Ezhov M, Fras Z, Katsiki N, Langlois M, Latkovskis G, Panagiotakos DB, Paragh G, Mikhailidis DP, Mitchenko O, Paulweber B, Pella D, Pitsavos C, Reiner Z, Ray KK, Rizzo M, Sahebkar A, Serban MC, Sperling LS, Toth PP, Vinereanu D, Vrablik M, Wong ND, Banach M. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. Nutr Rev 2017;75:731-767.

533. Vallejo-Vaz AJ, Fayyad R, Boekholdt SM, Hovingh GK, Kastelein JJ, Melamed S, Barter P, Waters DD, Ray KK. Triglyceride-Rich Lipoprotein Cholesterol and Risk of Cardiovascular Events Among Patients Receiving Statin Therapy in the TNT Trial. Circulation 2018;138:770-781.

534. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. Pharmacol Ther 2010;126:314-345.

535. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC, Jr., Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362:1563-1574.

536. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesaniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M, FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet 2005;366:1849-1861.

537. Mortensen MB, Nordestgaard BG. Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70-100 years: a contemporary primary prevention cohort. Lancet 2020;396:1644-1652.

538. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. Lancet 2019;393:407-415.

539. Gencer B, Marston NA, Im K, Cannon CP, Sever P, Keech A, Braunwald E, Giugliano RP, Sabatine MS. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 2020;396:1637-1643.

540. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet 2008;371:117-125.

541. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willeit P, Butterworth AS, Bansal N, O'Keeffe LM, Gao P, Wood AM, Burgess S, Freitag DF, Pennells L, Peters SA, Hart CL, Haheim LL, Gillum RF, Nordestgaard BG, Psaty BM, Yeap BB, Knuiman MW, Nietert PJ, Kauhanen J, Salonen JT, Kuller LH, Simons LA, van der Schouw YT, Barrett-Connor E, Selmer R, Crespo CJ, Rodriguez B, Verschuren WM, Salomaa V, Svardsudd K, van der Harst P, Bjorkelund C, Wilhelmsen L, Wallace RB, Brenner H, Amouyel P, Barr EL, Iso H, Onat A, Trevisan M, D'Agostino RB, Sr., Cooper C, Kavousi M, Welin L, Roussel R, Hu FB, Sato S, Davidson KW, Howard BV, Leening MJ, Leening M, Rosengren A, Dorr M, Deeg DJ, Kiechl S, Stehouwer CD, Nissinen A, Giampaoli S, Donfrancesco C, Kromhout D, Price JF, Peters A, Meade TW, Casiglia E, Lawlor DA, Gallacher J, Nagel D, Franco OH, Assmann G, Dagenais GR, Jukema JW, Sundstrom J, Woodward M, Brunner EJ, Khaw KT, Wareham NJ, Whitsel EA, Njolstad I, Hedblad B, Wassertheil-Smoller S, Engstrom G, Rosamond WD, Selvin E, Sattar N, Thompson SG, Danesh J. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. JAMA 2015;314:52-60.

542. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalan R, Spinar J, Park JG, White JA, Bohula EA, Braunwald E, IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). Circulation 2018;137:1571-1582.

543. Wanner C, Tonelli M, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for lipid management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. Kidney Int 2014;85:1303-1309.

544. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, Solbu MD, Mark PB, Fellstrom B, Jardine AG, Wanner C, Holdaas H, Fulcher J, Haynes R, Landray MJ, Keech A, Simes J, Collins R, Baigent C. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2016;4:829-839.

545. Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, Toth PP, Salari P, Ray KK, Pencina MJ, Rizzo M, Rysz J, Abdollahi M, Nicholls SJ, Banach M, Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy–a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. Pharmacol Res 2013;72:35-44.

546. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E, German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2005;353:238-248.

547. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Gronhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Suleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wuthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F, AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2009;360:1395-1407.

548. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Wedel H, Lindholm LH, Dahlof B, LIFE Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. JAMA 2004;292:2343-2349.

549. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Hildebrandt P, Olsen MH. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. Eur Heart J 2010;31:883-891.

550. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, Paolillo S, Alpendurada F, de Simone G, Donal E, Kahan T, Mancia G, Redon J, Schmieder R, Williams B, Agabiti-Rosei E. Non-invasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus paper from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), the European Society of Cardiology Council on Hypertension, and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2017;18:945-960.

551. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, Patel A, Cass A, Neal B, Poulter N, Mogensen CE, Cooper M, Marre M, Williams B, Hamet P, Mancia G, Woodward M, Macmahon S, Chalmers J, ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. J Am Soc Nephrol 2009;20:1813-1821.

552. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2016;387:957-967.

553. Sundstrom J, Arima H, Jackson R, Turnbull F, Rahimi K, Chalmers J, Woodward M, Neal B, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2015;162:184-191.

554. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. J Hypertens 2014;32:2285-2295.

555. SPRINT Research Group, Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC, Jr., Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A Randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med 2015;373:2103-2116.

556. Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007;370:829-840.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

557. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, Fine LJ, Haley WE, Hawfield AT, Ix JH, Kitzman DW, Kostis JB, Krousel-Wood MA, Launer LJ, Oparil S, Rodriguez CJ, Roumie CL, Shorr RI, Sink KM, Wadley VG, Whelton PK, Whittle J, Woolard NF, Wright JT, Jr., Pajewski NM, SPRINT Research Group. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥75 years: a randomized clinical trial. JAMA 2016;315:2673-2682.
558. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens 2016;34:613-622.
559. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Jr., Grimm RH, Jr., Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010;362:1575-1585.
560. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. Am J Med 2009;122:290-300.
561. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, Wagner CS, Zhao Y, Yu-Isenberg KS. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. Hypertension 2012;59:1124-1131.
562. Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancia G. Early cardiovascular protection by initial two-drug fixed-dose combination treatment vs. monotherapy in hypertension. Eur Heart J 2018;39:3654-3661.
563. Salam A, Kanukula R, Atkins E, Wang X, Islam S, Kishore SP, Jaffe MG, Patel A, Rodgers A. Efficacy and safety of dual combination therapy of blood pressure-lowering drugs as initial treatment for hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Hypertens 2019;37:1768-1774.
564. Gupta P, Patel P, Strauch B, Lai FY, Akbarov A, Gulsin GS, Beech A, Maresova V, Topham PS, Stanley A, Thurston H, Smith PR, Horne R, Widimsky J, Keavney B, Heagerty A, Samani NJ, Williams B, Tomaszewski M. Biochemical Screening for Nonadherence Is Associated With Blood Pressure Reduction and Improvement in Adherence. Hypertension 2017;70:1042-1048.
565. MacDonald TM, Williams B, Webb DJ, Morant S, Caulfield M, Cruickshank JK, Ford I, Sever P, Mackenzie IS, Padmanabhan S, McCann GP, Salsbury J, McInnes G, Brown MJ, British Hypertension Society Programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY). Combination therapy is superior to sequential monotherapy for the initial treatment of hypertension: a double-blind randomized controlled trial. J Am Heart Assoc 2017;6:e006986.
566. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005;366:895-906.
567. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupte J, Gatlin M, Velazquez EJ, ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008;359:2417-2428.
568. Yusuf S, Lonn E, Pais P, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, Xavier D, Avezum A, Leiter LA, Piegas LS, Parkhomenko A, Keltai M, Keltai K, Sliwa K, Chazova I, Peters RJ, Held C, Yusoff K, Lewis BS, Jansky P, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Accini JL, McKelvie R, Pogue J, Jung H, Liu L, Diaz R, Dans A, Dagenais G, HOPE-3 Investigators. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. N Engl J Med 2016;374:2032-2043.
569. Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S, Rakugi H, Matsuoka H, Shimada K, Abe K, Suzuki N, Eto T, Higaki J, Ito S, Kamiya A, Kikuchi K, Suzuki H, Tei C, Ohashi Y, Saruta T, Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial Group. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. J Hypertens 2011;29:1649-1659.
570. Weir MR, Hsueh WA, Nesbitt SD, Littlejohn TJ, 3rd, Graff A, Shojaee A, Waverczak WF, Qian C, Jones CJ, Neutel JM. A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan medoxomil +/- hydrochlorothiazide. J Clin Hypertens (Greenwich) 2011;13:404-412.
571. Volpe M, Christian Rump L, Ammentorp B, Laeis P. Efficacy and safety of triple antihypertensive therapy with the olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide combination. Clin Drug Investig 2012;32:649-664.
572. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, Webb DJ, Sever P, McInnes GT, Ford I, Cruickshank JK, Caulfield MJ, Padmanabhan S, Mackenzie IS, Salsbury J, Brown MJ, British Hypertension Society programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based Therapy (PATHWAY) Study Group. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6:464-475.
573. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, Garza D, Mayo MR, Warren S, Ma J, White WB, Williams B. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2019;394:1540-1550.
574. Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, Pereira AC, Barreto-Filho JAS, Nogueira AR, Mill JG, Lotufo PA, Amodeo C, Batista MC, Bodanese LC, Carvalho ACC, Castro I, Chaves H, Costa EAS, Feitosa GS, Franco RJS, Fuchs FD, Guimaraes AC, Jardim PC, Machado CA, Magalhaes ME, Mion D, Jr., Nascimento RM, Nobre F, Nobrega AC, Ribeiro ALP, Rodrigues-Sobrinho CR, Sanjuliani AF, Teixeira M, Krieger JE, ReHOT Investigators. Spironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension: the ReHOT randomized study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). Hypertension 2018;71:681-690.
575. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008;358:1547-1559.
576. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, Chaturvedi N, Persson F, Desai AS, Nicolaides M, Richard A, Xiang Z, Brunel P, Pfeffer MA, ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. N Engl J Med 2012;367:2204-2213.
577. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, Alexander L, Estep K, Hassen Abate K, Akinyemiju TF, Ali R, Alvis-Guzman N, Azzopardi P, Banerjee A, Barnighausen T, Basu A, Bekele T, Bennett DA, Biadgilign S, Catala-Lopez F, Feigin VL, Fernandes JC, Fischer F, Gebru AA, Gona P, Gupta R, Hankey GJ, Jonas JB, Judd SE, Khang YH, Khosravi A, Kim YJ, Kimokoti RW, Kokubo Y, Kolte D, Lopez A, Lotufo PA, Malekzadeh R, Melaku YA, Mensah GA, Misganaw A, Mokdad AH, Moran AE, Nawaz H, Neal B, Ngalesoni FN, Ohkubo T, Pourmalek F, Rafay A, Rai RK, Rojas-Rueda D, Sampson UK, Santos IS, Sawhney M, Schutte AE, Sepanlou SG, Shifa GT, Shiue I, Tedla BA, Thrift AG, Tonelli M, Truelsen T, Tsilimparis N, Ukwaja KN, Uthman OA, Vasankari T, Venketasubramanian N, Vlassov VV, Vos T, Westerman R, Yan LL, Yano Y, Yonemoto N, Zaki ME, Murray CJ. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. JAMA 2017;317:165-182.
578. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, Bahonar A, Chifamba J, Dagenais G, Diaz R, Kazmi K, Lanas F, Wei L, Lopez-Jaramillo P, Fanghong L, Ismail NH, Puoane T, Rosengren A, Szuba A, Temizhan A, Wielgosz A, Yusuf R, Yusufali A, McKee M, Liu L, Mony P, Yusuf S, PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. JAMA 2013;310:959-968.
579. Siu AL, US Preventive Services Task Force. Screening for high blood pressure in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2015;163:778-786.
580. Huang CJ, Chiang CE, Williams B, Kario K, Sung SH, Chen CH, Wang TD, Cheng HM. Effect modification by age on the benefit or harm of antihypertensive treatment for elderly hypertensives: a systematic review and meta-analysis. Am J Hypertens 2019;32:163-174.
581. Verma AA, Khuu W, Tadrous M, Gomes T, Mamdani MM. Fixed-dose combination antihypertensive medications, adherence, and clinical outcomes: a population-based retrospective cohort study. PLoS Med 2018;15:e1002584.
582. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. J Hypertens 2015;33:195-211.
583. Sattar N, Preiss D. HbA1c in type 2 diabetes diagnostic criteria: addressing the right questions to move the field forwards. Diabetologia 2012;55:1564-1567.
584. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2013;34:3035_3087.
585. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, Peters C, Zhyzhneuskaya S, Al-Mrabeh A, Hollingsworth KG, Rodrigues AM, Rehackova L, Adamson AJ, Sniehotta FF, Mathers JC, Ross HM, McIlvenna Y, Welsh P, Kean S, Ford I, McConnachie A, Messow CM, Sattar N, Taylor R. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:344-355.
586. Taheri S, Zaghloul H, Chagoury O, Elhadad S, Ahmed SH, El Khatib N, Amona RA, El Nahas K, Suleiman N, Alnaama A, Al-Hamaq A, Charlson M, Wells MT, Al-Abdulla S, Abou-Samra AB. Effect of intensive lifestyle intervention on bodyweight and glycaemia in early type 2 diabetes (DIADEM-I): an open-label, parallel-group, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2020;8:477-489.
587. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-853.
588. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-2572.
589. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998;352:854-865.
590. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Furtado RHM, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet 2019;393:31-39.
591. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, Kober L, Petrie MC, McMurray JJV. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:776-785.
592. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. 2019 Update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2020;63:221-228.
593. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD, VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;360:129-139.
594. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Sr., Granger CB, Jones NP, Leiter LA, Rosenberg AE, Sigmon KN, Somerville MC, Thorpe KM, McMurray JJV, Del Prato S, Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomized placebo-controlled trial. Lancet 2018;392:1519-1529.
595. Ferrannini G, Gerstein H, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Dyal L, Lakshmanan M, Mellbin L, Probstfield J, Riddle MC, Shaw JE, Avezum A, Basile JN, Cushman WC, Jansky P, Keltai M, Lanas F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Pais P, Pirags V, Pogosova N, Raubenheimer PJ, Sheu WH, Ryden L. Similar cardiovascular outcomes in patients with diabetes and established or high risk for coronary vascular disease treated with dulaglutide with and without baseline metformin. Eur Heart J 2020:[Online ahead of print].
596. Crowley MJ, McGuire DK, Alexopoulos AS, Jensen TJ, Rasmussen S, Saevereid HA, Verma S, Buse JB. Effects of liraglutide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes patients with and without baseline metformin use: post hoc analyses of the LEADER trial. Diabetes Care 2020;43:e108-e110.
597. Neuen BL, Arnott C, Perkovic V, Figtree G, de Zeeuw D, Fulcher G, Jun M, Jardine MJ, Zoungas S, Pollock C, Mahaffey KW, Neal B, Heerspink HJL. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors with and without metformin: a meta-analysis of cardiovascular, kidney and mortality outcomes. Diabetes Obes Metab 2021;23:382-390.
598. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW, CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2019;380:2295-2306.
599. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjostrom CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC, DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med 2020;383:1436-1446.
600. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Belohlavek J, Bohm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozdz J, Dukat A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjostrand M, Langkilde AM, DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2019;381:1995-2008.
601. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Bohm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F, EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med 2020;383:1413-1424.
602. Sattar N, McMurray JJ, Cheng AY. Cardiorenal risk reduction guidance in diabetes: can we reach consensus? Lancet Diabetes Endocrinol 2020;8:357-360.
603. Gong Q, Zhang P, Wang J, Ma J, An Y, Chen Y, Zhang B, Feng X, Li H, Chen X, Cheng YJ, Gregg EW, Hu Y, Bennett PH, Li G, Da Qing Diabetes Prevention Study Group. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:452-461.
604. Celis-Morales CA, Petermann F, Hui L, Lyall DM, Iliodromiti S, McLaren J, Anderson J, Welsh P, Mackay DF, Pell JP, Sattar N, Gill JMR, Gray SR. Associations between diabetes and both cardiovascular disease and all-cause mortality are modified by grip strength: evidence from UK Biobank, a prospective population-based cohort study. Diabetes Care 2017;40:1710-1718.
605. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, Erqou S, Sattar N. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. Lancet 2009;373:1765-1772.
606. Control Group, Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, Evans GW, Gerstein HC, Holman RR, Moritz TE, Neal BC, Ninomiya T, Patel AA, Paul SK, Travert F, Woodward M. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia 2009;52:2288-2298.
607. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR, TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:232-242.
608. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I, SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013;369:1317-1326.
609. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F, EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2013;369:1327-1335.
610. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, Alexander JH, Pencina M, Toto RD, Wanner C, Zinman B, Woerle HJ, Baanstra D, Pfarr E, Schnaidt S, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, McGuire DK, CARMELINA Investigators. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. JAMA 2019;321:69-79.
611. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-2128.
612. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR, CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017;377:644-657.
613. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS, DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2019;380:347-357.
614. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, Charbonnel B, Frederich R, Gallo S, Cosentino F, Shih WJ, Gantz I, Terra SG, Cherney DZI, McGuire DK, VERTIS CV Investigators. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. N Engl J Med 2020;383:1425-1435.
615. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesmeyer JS, Riddle MC, Ryden L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanas F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogosova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T, REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019;394:121-130.
616. Marx N, Davies MJ, Grant PJ, Mathieu C, Petrie JR, Cosentino F, Buse JB. Guideline recommendations and the positioning of newer drugs in type 2 diabetes care. Lancet Diabetes Endocrinol 2021;9:46-52.
617. Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group, Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, Cleary P, Brillon D, Backlund JY, Lachin JM. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. JAMA 2015;313:45-53.
618. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, Brouwers M, Greenlaw N, Tillin T, Hramiak I, Hughes AD, Jenkins AJ, Klein BEK, Klein R, Ooi TC, Rossing P, Stehouwer CDA, Sattar N, Colhoun HM, REMOVAL Study Group. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:597-609.
619. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet 2009;373:1849-1860.
620. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996;348:1329-1339.
621. Chiarito M, Sanz-Sanchez J, Cannata F, Cao D, Sturla M, Panico C, Godino C, Regazzoli D, Reimers B, De Caterina R, Condorelli G, Ferrante G, Stefanini GG. Monotherapy with a P2Y12 inhibitor or aspirin for secondary prevention in patients with established atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2020;395:1487-1495.
622. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020;41:407-477.
623. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Juni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN, ESC Scientific Document Group. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. Eur J Cardiothorac Surg 2018;53:34-78.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

624. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, Murphy K, Aung T, Haynes R, Cox J, Murawska A, Young A, Lay M, Chen F, Sammons E, Waters E, Adler A, Bodansky J, Farmer A, McPherson R, Neil A, Simpson D, Peto R, Baigent C, Collins R, Parish S, Armitage J. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. N Engl J Med 2018;379:1529-1539.
625. Seidu S, Kunutsor SK, Sesso HD, Gaziano JM, Buring JE, Roncaglioni MC, Khunti K. Aspirin has potential benefits for primary prevention of cardiovascular outcomes in diabetes: updated literature-based and individual participant data meta-analyses of randomized controlled trials. Cardiovasc Diabetol 2019;18:70.
626. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan GA, Nelson MR, Reid CM, Lockery JE, Kirpach B, Storey E, Shah RC, Williamson JD, Margolis KL, Ernst ME, Abhayaratna WP, Stocks N, Fitzgerald SM, Orchard SG, Trevaks RE, Beilin LJ, Johnston CI, Ryan J, Radziszewska B, Jelinek M, Malik M, Eaton CB, Brauer D, Cloud G, Wood EM, Mahady SE, Satterfield S, Grimm R, Murray AM, ASPREE Investigator Group. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. N Engl J Med 2018;379:1509-1518.
627. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, Howard G, Pearson TA, Rothwell PM, Ruilope LM, Tendera M, Tognoni G, ARRIVE Executive Committee. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2018;392:1036-1046.
628. Abdelaziz HK, Saad M, Pothineni NVK, Megaly M, Potluri R, Saleh M, Kon DLC, Roberts DH, Bhatt DL, Aronow HD, Abbott JD, Mehta JL. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events. J Am Coll Cardiol 2019;73:2915-2929.
629. Zheng SL, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2019;321:277-287.
630. Mahmoud AN, Gad MM, Elgendy AY, Elgendy IY, Bavry AA. Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. Eur Heart J 2019;40:607-617.
631. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2006;295:306-313.
632. Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM, Cattaneo M, Coccheri S, Marchioli R, Morais J, Verheugt FW, De Caterina R. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis. J Am Coll Cardiol 2014;64:319-327.
633. Yusuf S, Joseph P, Dans A, Gao P, Teo K, Xavier D, Lopez-Jaramillo P, Yusoff K, Santoso A, Gamra H, Talukder S, Christou C, Girish P, Yeates K, Xavier F, Dagenais G, Rocha C, McCready T, Tyrwhitt J, Bosch J, Pais P, International Polycap Study 3 Investigators. Polypill with or without aspirin in persons without cardiovascular disease. N Engl J Med 2021;384:216-228.
634. Scally B, Emberson JR, Spata E, Reith C, Davies K, Halls H, Holland L, Wilson K, Bhala N, Hawkey C, Hochberg M, Hunt R, Laine L, Lanas A, Patrono C, Baigent C. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. Lancet Gastroenterol Hepatol 2018;3:231-241.
635. Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, Andreotti F, Lip GY, Verheugt FW, Huber K, Grove EL, Morais J, Husted S, Wassmann S, Rosano G, Atar D, Pathak A, Kjeldsen K, Storey RF, ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy and ESC Working Group on Thrombosis. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. Eur Heart J 2013;34:1708-1713, 1713a-1713b.
636. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein JJP, Cornel JH, Pais P, Pella D, Genest J, Cifkova R, Lorenzatti A, Forster T, Kobalava Z, Vida-Simiti L, Flather M, Shimokawa H, Ogawa H, Dellborg M, Rossi PRF, Troquay RPT, Libby P, Glynn RJ, CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. N Engl J Med 2017;377:1119-1131.
637. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, Mam V, Hasan A, Rosenberg Y, Iturriaga E, Gupta M, Tsigoulis M, Verma S, Clearfield M, Libby P, Goldhaber SZ, Seagle R, Ofori C, Saklayen M, Butman S, Singh N, Le May M, Bertrand O, Johnston J, Paynter NP, Glynn RJ, CIRT Investigators. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. N Engl J Med 2019;380:752-762.
638. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, Zwisler AD, Rees K, Martin N, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev 2016:CD001800.
639. Long L, Mordi IR, Bridges C, Sagar VA, Davies EJ, Coats AJ, Dalal H, Rees K, Singh SJ, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. Cochrane Database Syst Rev 2019;1:CD003331.
640. Salzwedel A, Jensen K, Rauch B, Doherty P, Metzendorf MI, Hackbusch M, Voller H, Schmid JP, Davos CH. Effectiveness of comprehensive cardiac rehabilitation in coronary artery disease patients treated according to contemporary evidence based medicine: update of the Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS-II). Eur J Prev Cardiol 2020;27:1756-1774.
641. Santiago de Araujo Pio C, Marzolini S, Pakosh M, Grace SL. Effect of cardiac rehabilitation dose on mortality and morbidity: a systematic review and meta-regression analysis. Mayo Clin Proc 2017;92:1644-1659.
642. van Halewijn G, Deckers J, Tay HY, van Domburg R, Kotseva K, Wood D. Lessons from contemporary trials of cardiovascular prevention and rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol 2017;232:294-303.
643. Santiago de Araujo Pio C, Chaves GS, Davies P, Taylor RS, Grace SL. Interventions to promote patient utilisation of cardiac rehabilitation. Cochrane Database Syst Rev 2019;2:CD007131.
644. Jorstad HT, von Birgelen C, Alings AM, Liem A, van Dantzig JM, Jaarsma W, Lok DJ, Kragten HJ, de Vries K, de Milliano PA, Withagen AJ, Scholte Op Reimer WJ, Tijssen JG, Peters RJ. Effect of a nurse-coordinated prevention programme on cardiovascular risk after an acute coronary syndrome: main results of the RESPONSE randomised trial. Heart 2013;99:1421-1430.
645. Jennings C, Kotseva K, De Bacquer D, Hoes A, de Velasco J, Brusaferro S, Mead A, Jones J, Tonstad S, Wood D, EUROACTION PLUS Study Group. Effectiveness of a preventive cardiology programme for high CVD risk persistent smokers: the EUROACTION PLUS varenicline trial. Eur Heart J 2014;35:1411-1420.
646. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O, EUROACTION Study Group. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. Lancet 2008;371:1999-2012.
647. Anderson L, Sharp GA, Norton RJ, Dalal H, Dean SG, Jolly K, Cowie A, Zawada A, Taylor RS. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. Cochrane Database Syst Rev 2017;6:CD007130.
648. Jin K, Khonsari S, Gallagher R, Gallagher P, Clark AM, Freedman B, Briffa T, Bauman A, Redfern J, Neubeck L. Telehealth interventions for the secondary prevention of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cardiovasc Nurs 2019;18:260-271.
649. Verschueren S, Eskes AM, Maaskant JM, Roest AM, Latour CHM, Op Reimer WS. The effect of exercise therapy on depressive and anxious symptoms in patients with ischemic heart disease: a systematic review. J Psychosom Res 2018;105:80-91.
650. Taylor RS, Walker S, Smart NA, Piepoli MF, Warren FC, Ciani O, Whellan D, O'Connor C, Keteyian SJ, Coats A, Davos CH, Dalal HM, Dracup K, Evangelista LS, Jolly K, Myers J, Nilsson BB, Passino C, Witham MD, Yeh GY, ExTraMATCH II Collaboration. Impact of exercise rehabilitation on exercise capacity and quality-of-life in heart failure: individual participant meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2019;73:1430-1443.
651. Shields GE, Wells A, Doherty P, Heagerty A, Buck D, Davies LM. Cost-effectiveness of cardiac rehabilitation: a systematic review. Heart 2018;104:1403-1410.
652. Bjarnason-Wehrens B, McGee H, Zwisler AD, Piepoli MF, Benzer W, Schmid JP, Dendale P, Pogosova NG, Zdrenghea D, Niebauer J, Mendes M, Cardiac Rehabilitation Section European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Cardiac rehabilitation in Europe: results from the European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2010;17:410-418.
653. Benzer W, Rauch B, Schmid JP, Zwisler AD, Dendale P, Davos CH, Kouidi E, Simon A, Abreu A, Pogosova N, Gaita D, Miletic B, Bonner G, Ouarrak T, McGee H, EuroCaReD study group. Exercise-based cardiac rehabilitation in twelve European countries results of the European cardiac rehabilitation registry. Int J Cardiol 2017;228:58-67.
654. Kabboul NN, Tomlinson G, Francis TA, Grace SL, Chaves G, Rac V, Daou-Kabboul T, Bielecki JM, Alter DA, Krahn M. Comparative effectiveness of the core components of cardiac rehabilitation on mortality and morbidity: a systematic review and network meta-analysis. J Clin Med 2018;7:514.
655. Anderson L, Brown JP, Clark AM, Dalal H, Rossau HK, Bridges C, Taylor RS. Patient education in the management of coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev 2017;6:CD008895.
656. Borjesson M, Dellborg M, Niebauer J, LaGerche A, Schmied C, Solberg EE, Halle M, Adami E, Biffi A, Carre F, Caselli S, Papadakis M, Pressler A, Rasmusen H, Serratosa L, Sharma S, van Buuren F, Pelliccia A. Recommendations for participation in leisure time or competitive sports in athletes-patients with coronary artery disease: a position statement from the Sports Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). Eur Heart J 2019;40:13-18.
657. Abreu A, Frederix I, Dendale P, Janssen A, Doherty P, Piepoli MF, Voller H, Secondary Prevention and Rehabilitation Section of EAPC. Standardization and quality improvement of secondary prevention through cardiovascular rehabilitation programmes in Europe: the avenue towards EAPC accreditation programme: a position statement of the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). Eur J Prev Cardiol 2020:2047487320924912.
658. Hansen D, Rovelo Ruiz G, Doherty P, Iliou MC, Vromen T, Hinton S, Frederix I, Wilhelm M, Schmid JP, Abreu A, Ambrosetti M, Garcia-Porrero E, Coninx K, Dendale P, EAPC EXPERT working group. Do clinicians prescribe exercise similarly in patients with different cardiovascular diseases? Findings from the EAPC EXPERT working group survey. Eur J Prev Cardiol 2018;25:682-691.
659. Hansen D, Dendale P, Coninx K, Vanhees L, Piepoli MF, Niebauer J, Cornelissen V, Pedretti R, Geurts E, Ruiz GR, Corra U, Schmid JP, Greco E, Davos CH, Edelmann F, Abreu A, Rauch B, Ambrosetti M, Braga SS, Barna O, Beckers P, Bussotti M, Fagard R, Faggiano P, Garcia-Porrero E, Kouidi E, Lamotte M, Neunhauserer D, Reibis R, Spruit MA, Stettler C, Takken T, Tonoli C, Vigorito C, Voller H, Doherty P. The European Association of Preventive Cardiology Exercise Prescription in Everyday Practice and Rehabilitative Training (EXPERT) tool: a digital training and decision support system for optimized exercise prescription in

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

cardiovascular disease. Concept, definitions and construction methodology. Eur J Prev Cardiol 2017;24:1017-1031.
660. Abell B, Glasziou P, Hoffmann T. The Contribution of individual exercise training components to clinical outcomes in randomised controlled trials of cardiac rehabilitation: a systematic review and meta-regression. Sports Med Open 2017;3:19.
661. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Ryden L, Hoes A, Grobbee D, Maggioni A, Marques-Vidal P, Jennings C, Abreu A, Aguiar C, Badariene J, Bruthans J, Castro Conde A, Cifkova R, Crowley J, Davletov K, Deckers J, De Smedt D, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Dzerve V, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Heuschmann P, Hasan-Ali H, Jankowski P, Lalic N, Lehto S, Lovic D, Mancas S, Mellbin L, Milicic D, Mirrakhimov E, Oganov R, Pogosova N, Reiner Z, Stoerk S, Tokgozoglu L, Tsioufis C, Vulic D, Wood D, EUROASPIRE Investigators. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. Eur J Prev Cardiol 2019;26:824-835.
662. Resurreccion DM, Moreno-Peral P, Gomez-Herranz M, Rubio-Valera M, Pastor L, Caldas de Almeida JM, Motrico E. Factors associated with non-participation in and dropout from cardiac rehabilitation programmes: a systematic review of prospective cohort studies. Eur J Cardiovasc Nurs 2019;18:38-47.
663. Hamilton SJ, Mills B, Birch EM, Thompson SC. Smartphones in the secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. BMC Cardiovasc Disord 2018;18:25.
664. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, Maggioni AP, Balestroni G, Ceci V, Chieffo C, Gattone M, Griffo R, Schweiger C, Tavazzi L, Urbinati S, Valagussa F, Vanuzzo D, GOSPEL Investigators. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. Arch Intern Med 2008;168:2194-2204.
665. Rose G. Sick individuals and sick populations. Int J Epidemiol 1985;14:32-38.
666. Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. Br Med J (Clin Res Ed) 1981;282:1847-1851.
667. Sniderman AD, Thanassoulis G, Wilkins JT, Furberg CD, Pencina M. Sick individuals and sick populations by Geoffrey Rose: cardiovascular prevention updated. J Am Heart Assoc 2018;7:e010049.
668. Doyle YG, Furey A, Flowers J. Sick individuals and sick populations: 20 years later. J Epidemiol Community Health 2006;60:396-398.
669. Sorensen K, Pelikan JM, Rothlin F, Ganahl K, Slonska Z, Doyle G, Fullam J, Kondilis B, Agrafiotis D, Uiters E, Falcon M, Mensing M, Tchamov K, van den Broucke S, Brand H, HLS-EU Consortium. Health literacy in Europe: comparative results of the European health literacy survey (HLS-EU). Eur J Public Health 2015;25:1053-1058.
670. Magnani JW, Mujahid MS, Aronow HD, Cene CW, Dickson VV, Havranek E, Morgenstern LB, Paasche-Orlow MK, Pollak A, Willey JZ, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Quality of Care and Outcomes Research, Council S. Health literacy and cardiovascular disease: fundamental relevance to primary and secondary prevention: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2018;138:e48-e74.
671. Jorgensen T, Capewell S, Prescott E, Allender S, Sans S, Zdrojewski T, De Bacquer D, de Sutter J, Franco OH, Logstrup S, Volpe M, Malyutina S, Marques-Vidal P, Reiner Z, Tell GS, Verschuren WM, Vanuzzo D, PEP section of EACPR. Population-level changes to promote cardiovascular health. Eur J Prev Cardiol 2013;20:409-421.
672. Mozaffarian D, Afshin A, Benowitz NL, Bittner V, Daniels SR, Franch HA, Jacobs DR, Jr., Kraus WE, Kris-Etherton PM, Krummel DA, Popkin BM, Whitsel LP, Zakai NA, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, Council on Peripheral Vascular Disease, the American Heart Association Advocacy Coordinating Committee. Population approaches to improve diet, physical activity, and smoking habits: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2012;126:1514-1563.
673. Shah AS, Langrish JP, Nair H, McAllister DA, Hunter AL, Donaldson K, Newby DE, Mills NL. Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2013;382:1039-1048.
674. Shah AS, Lee KK, McAllister DA, Hunter A, Nair H, Whiteley W, Langrish JP, Newby DE, Mills NL. Short term exposure to air pollution and stroke: systematic review and meta-analysis. BMJ 2015;350:h1295.
675. Al-Kindi SG, Brook RD, Biswal S, Rajagopalan S. Environmental determinants of cardiovascular disease: lessons learned from air pollution. Nat Rev Cardiol 2020;17:656-672.
676. Haines A, Ebi K. The Imperative for Climate Action to Protect Health. N Engl J Med 2019;380:263-273.
677. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016;37:267-315.
678. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P, ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2018;39:119-177.
679. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2019;40:87-165.
680. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthelemy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Juni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2021;42:1289-1367.
681. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001;345:494-502.
682. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM, TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007;357:2001-2015.
683. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009;361:1045-1057.
684. Schupke S, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wohrle J, Richardt G, Liebetrau C, Witzenbichler B, Antoniucci D, Akin I, Bott-Flugel L, Fischer M, Landmesser U, Katus HA, Sibbing D, Seyfarth M, Janisch M, Boncompagni D, Hilz R, Rottbauer W, Okrojek R, Mollmann H, Hochholzer W, Migliorini A, Cassese S, Mollo P, Xhepa E, Kufner S, Strehle A, Leggewie S, Allali A, Ndrepepa G, Schuhlen H, Angiolillo DJ, Hamm CW, Hapfelmeier A, Tolg R, Trenk D, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A, ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2019;381:1524-1534.
685. Navarese EP, Khan SU, Kolodziejczak M, Kubica J, Buccheri S, Cannon CP, Gurbel PA, De Servi S, Budaj A, Bartorelli A, Trabattoni D, Ohman EM, Wallentin L, Roe MT, James S. Comparative efficacy and safety of oral P2Y12 inhibitors in acute coronary syndrome: network meta-analysis of 52 816 patients from 12 randomized trials. Circulation 2020;142:150-160.
686. Hahn JY, Song YB, Oh JH, Cho DK, Lee JB, Doh JH, Kim SH, Jeong JO, Bae JH, Kim BO, Cho JH, Suh IW, Kim DI, Park HK, Park JS, Choi WG, Lee WS, Kim J, Choi KH, Park TK, Lee JM, Yang JH, Choi JH, Choi SH, Gwon HC, SMART-DATE investigators. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet 2018;391:1274-1284.
687. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR, Jr., Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM, DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. N Engl J Med 2014;371:2155-2166.
688. Bonaca MP, Braunwald E, Sabatine MS. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med 2015;373:1274-1275.
689. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, Fox K, Mehta SR, Harrington RA, Held C, Andersson M, Himmelmann A, Ridderstrale W, Leonsson-Zachrisson M, Liu Y, Opolski G, Zateyshchikov D, Ge J, Nicolau JC, Corbalan R, Cornel JH, Widimsky P, Leiter LA, THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. N Engl J Med 2019;381:1309-1320.
690. McDonagh T, Metra M, Adamo M, Gardner R, Baumbach A, Bo¨hm M, Burri H, Butler J, _Celutkien_e J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EW, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Piepoli MF, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Skibelund AK, ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021; doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
691. Phillips CO, Wright SM, Kern DE, Singa RM, Shepperd S, Rubin HR. Comprehensive discharge planning with post-discharge support for older patients with congestive heart failure: a meta-analysis. JAMA 2004;291:1358-1367.
692. Stewart S, Vandenbroek AJ, Pearson S, Horowitz JD. Prolonged beneficial effects of a home-based intervention on unplanned readmissions and mortality among patients with congestive heart failure. Arch Intern Med 1999;159:257-261.
693. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. J Am Coll Cardiol 2004;44:810-819.
694. Feltner C, Jones CD, Cene CW, Zheng ZJ, Sueta CA, Coker-Schwimmer EJ, Arvanitis M, Lohr KN, Middleton JC, Jonas DE. Transitional care interventions

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2014;160:774-784.
695. Horwich TB, Hamilton MA, Maclellan WR, Fonarow GC. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. J Card Fail 2002;8:216-224.
696. Greene SJ, Vaduganathan M, Lupi L, Ambrosy AP, Mentz RJ, Konstam MA, Nodari S, Subacius HP, Fonarow GC, Bonow RO, Gheorghiade M, EVEREST Trial Investigators. Prognostic significance of serum total cholesterol and triglyceride levels in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction (from the EVEREST Trial). Am J Cardiol 2013;111:574-581.
697. Sharma A, Lavie CJ, Borer JS, Vallakati A, Goel S, Lopez-Jimenez F, Arbab-Zadeh A, Mukherjee D, Lazar JM. Meta-analysis of the relation of body mass index to all-cause and cardiovascular mortality and hospitalization in patients with chronic heart failure. Am J Cardiol 2015;115:1428-1434.
698. Gupta PP, Fonarow GC, Horwich TB. Obesity and the obesity paradox in heart failure. Can J Cardiol 2015;31:195-202.
699. Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, Agarwal S, Garg J, Kitzman D, Levine B, Drazner M, Berry J. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. Circ Heart Fail 2015;8:33-40.
700. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, Leifer ES, Kraus WE, Kitzman DW, Blumenthal JA, Rendall DS, Miller NH, Fleg JL, Schulman KA, McKelvie RS, Zannad F, Pina IL, HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HFACTION randomized controlled trial. JAMA 2009;301:1439-1450.
701. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJ, Dalal H, Lough F, Rees K, Singh S. Exercise-based rehabilitation for heart failure. Cochrane Database Syst Rev 2014:CD003331.
702. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987;316:1429-1435.
703. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. JAMA 1995;273:1450-1456.
704. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. Circulation 1999;100:2312-2318.
705. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991;325:293-302.
706. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet 2003;362:772-776.
707. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014;371:993-1004.
708. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, Rocha R, Braunwald E, PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. N Engl J Med 2019;380:539-548.
709. DeVore AD, Braunwald E, Morrow DA, Duffy CI, Ambrosy AP, Chakraborty H, McCague K, Rocha R, Velazquez EJ, PIONEER-HF Investigators. Initiation of angiotensin-neprilysin inhibition after acute decompensated heart failure: secondary analysis of the open-label extension of the PIONEER-HF trial. JAMA Cardiol 2020;5:202-207.
710. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava Z, Fonseca C, Goncalvesova E, Cavusoglu Y, Fernandez A, Chaaban S, Bohmer E, Pouleur AC, Mueller C, Tribouilloy C, Lonn E, ALB J, Gniot J, Mozheiko M, Lelonek M, Noe A, Schwende H, Bao W, Butylin D, Pascual-Figal D, TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomized TRANSITION study. Eur J Heart Fail 2019;21:998-1007.
711. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. JAMA 2000;283:1295-1302.
712. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL, Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med 2001;344:1651-1658.
713. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. N Engl J Med 1996;334:1349-1355.
714. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999;353:2001-2007.
715. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL, Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. Circulation 2002;106:2194-2199.
716. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999;353:9-13.
717. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA, SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J 2005;26:215-225.
718. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999;341:709-717.
719. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B, EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med 2011;364:11-21.
720. McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, Redfield MM, Anand IS, Ge J, Lefkowitz MP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Rizkala AR, Sabarwal SV, Shah AM, Shah SJ, Shi VC, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zile MR, Cikes M, Goncalvesova E, Katova T, Kosztin A, Lelonek M, Sweitzer N, Vardeny O, Claggett B, Jhund PS, Solomon SD. Effects of sacubitril-valsartan versus valsartan in women compared with men with heart failure and preserved ejection fraction: insights from PARAGON-HF. Circulation 2020;141:338-351.
721. Santema BT, Ouwerkerk W, Tromp J, Sama IE, Ravera A, Regitz-Zagrosek V, Hillege H, Samani NJ, Zannad F, Dickstein K, Lang CC, Cleland JG, Ter Maaten JM, Metra M, Anker SD, van der Harst P, Ng LL, van der Meer P, van Veldhuisen DJ, Meyer S, Lam CSP, ASIAN-HF investigators, Voors AA. Identifying optimal doses of heart failure medications in men compared with women: a prospective, observational, cohort study. Lancet 2019;394:1254-1263.
722. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, Lam CSP, Ponikowski P, Voors AA, Jia G, McNulty SE, Patel MJ, Roessig L, Koglin J, O'Connor CM, VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2020;382:1883-1893.
723. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. Cochrane Database Syst Rev 2012:CD003838.
724. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomized controlled trials. Int J Cardiol 2002;82:149-158.
725. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L, SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010;376:875-885.
726. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer J, Robertson M, Tavazzi L, Ford I, SHIFT Investigators. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. J Am Coll Cardiol 2012;59:1938-1945.
727. Cinà CS, Devereaux PJ, McFalls EO, ward HB, Moritz TE, Goldman S, Krupski WC, Littooy F, Pierpont G, Santilli S, Rapp J, Hattler B, Shunk K, Jaenicke C, Thottapurathu L, Ellis N, Reda DJ, Henderson WG. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. N Engl J Med. 2004;351:2795-804. Vasc Med 2006;11:61-63.
728. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, Dunkman WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH, Goldman S, Cobb FR, Shah PM, Saunders R, Fletcher RD, Loeb HS, Hughes VC, Baker B. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. N Engl J Med 1986;314:1547-1552.
729. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med 1997;336:525-533.
730. Minchin M, Roland M, Richardson J, Rowark S, Guthrie B. Quality of care in the United Kingdom after removal of financial incentives. N Engl J Med 2018;379:948-957.
731. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Jr., Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN, African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med 2004;351:2049-2057.
732. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, Johnston SC, Kasner SE, Kittner SJ, Mitchell PH, Rich MW, Richardson D, Schwamm LH, Wilson JA, American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2014;45:2160-2236.
733. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, Forsting M, Harnof S, Klijn CJ, Krieger D, Mendelow AD, Molina C, Montaner J, Overgaard K, Petersson J, Roine RO, Schmutzhard E, Schwerdtfeger K, Stapf C, Tatlisumak T, Thomas BM, Toni D, Unterberg A, Wagner M, European Stroke Organisation. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. Int J Stroke 2014;9:840-855.
734. Ornello R, Degan D, Tiseo C, Di Carmine C, Perciballi L, Pistoia F, Carolei

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

A, Sacco S. Distribution and temporal trends from 1993 to 2015 of ischemic stroke subtypes: a systematic review and meta-analysis. Stroke 2018;49:814-819.
735. Rodrigues MA, Samarasekera N, Lerpiniere C, Humphreys C, McCarron MO, White PM, Nicoll JAR, Sudlow CLM, Cordonnier C, Wardlaw JM, Smith C, Al-Shahi Salman R. The Edinburgh CT and genetic diagnostic criteria for lobar intracerebral haemorrhage associated with cerebral amyloid angiopathy: model development and diagnostic test accuracy study. Lancet Neurol 2018;17:232-240.
736. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007;146:857-867.
737. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Arch Intern Med 1994;154:1449-1457.
738. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L, RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-1151.
739. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM, ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2013;369:2093-2104.
740. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L, ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:981-992.
741. Klijn CJ, Paciaroni M, Berge E, Korompoki E, Korv J, Lal A, Putaala J, Werring DJ. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: a European Stroke Organisation guideline. Eur Stroke J 2019;4:198-223.
742. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM, ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883-891.
743. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002;324:71-86.
744. ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. Lancet 2006;367:1665-1673.
745. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlof B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, Vandermaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW, PRoFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. N Engl J Med 2008;359:1238-1251.
746. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, Held P, Jonasson J, Minematsu K, Molina CA, Wang Y, Wong KS, SOCRATES Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. N Engl J Med 2016;375:35-43.
747. SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. N Engl J Med 2012;367:817-825.
748. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol EJ, CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2006;354:1706-1717.
749. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ, MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2004;364:331-337.
750. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, Kim AS, Lindblad AS, Palesch YY, Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, the POINT Investigators. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. N Engl J Med 2018;379:215-225.
751. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Wang C, Li H, Meng X, Cui L, Jia J, Dong Q, Xu A, Zeng J, Li Y, Wang Z, Xia H, Johnston SC, CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2013;369:11-19.
752. Liu M, Counsell C, Sandercock P. Anticoagulants for preventing recurrence following ischaemic stroke or transient ischaemic attack. Cochrane Database Syst Rev 2000:CD000248.
753. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP, Jr., Jackson CM, Pullicino P, Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. N Engl J Med 2001;345:1444-1451.
754. Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, Knutsson M, Ladenvall P, Molina CA, Wang Y, Johnston SC, THALES Steering Committee and Investigators. Ticagrelor added to aspirin in acute nonsevere ischemic stroke or transient ischemic attack of atherosclerotic origin. Stroke 2020;51:3504-3513.
755. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, Knutsson M, Ladenvall P, Molina CA, Wang Y, THALES Investigators. Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA. N Engl J Med 2020;383:207-217.
756. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S, Kreuzer J, Cronin L, Cotton D, Grauer C, Brueckmann M, Chernyatina M, Donnan G, Ferro JM, Grond M, Kallmunzer B, Krupinski J, Lee BC, Lemmens R, Masjuan J, Odinak M, Saver JL, Schellinger PD, Toni D, Toyoda K, RE-SPECT ESUS Steering Committee and Investigators. Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source. N Engl J Med 2019;380:1906-1917.
757. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, Swaminathan B, Lavados P, Wang Y, Wang Y, Davalos A, Shamalov N, Mikulik R, Cunha L, Lindgren A, Arauz A, Lang W, Czlonkowska A, Eckstein J, Gagliardi RJ, Amarenco P, Ameriso SF, Tatlisumak T, Veltkamp R, Hankey GJ, Toni D, Bereczki D, Uchiyama S, Ntaios G, Yoon BW, Brouns R, Endres M, Muir KW, Bornstein N, Ozturk S, O'Donnell MJ, De Vries Basson MM, Pare G, Pater C, Kirsch B, Sheridan P, Peters G, Weitz JI, Peacock WF, Shoamanesh A, Benavente OR, Joyner C, Themeles E, Connolly SJ, NAVIGATE ESUS Investigators. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. N Engl J Med 2018;378:2191-2201.
758. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. Chin Med J (Engl) 1995;108:710-717.
759. Wang WT, You LK, Chiang CE, Sung SH, Chuang SY, Cheng HM, Chen CH. Comparative effectiveness of blood pressure-lowering drugs in patients who have already suffered from stroke: traditional and Bayesian network meta-analysis of randomized trials. Medicine (Baltimore) 2016;95:e3302.
760. Odden MC, McClure LA, Sawaya BP, White CL, Peralta CA, Field TS, Hart RG, Benavente OR, Pergola PE. Achieved blood pressure and outcomes in the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Trial. Hypertension 2016;67:63-69.
761. White CL, Szychowski JM, Pergola PE, Field TS, Talbert R, Lau H, Peri K, Benavente OR, Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Study Investigators. Can blood pressure be lowered safely in older adults with lacunar stroke? The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes study experience. J Am Geriatr Soc 2015;63:722-729.
762. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA, Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2006;355:549-559.
763. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM, Rotterdam Scan Study. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. Stroke 2003;34:1126-1129.
764. Bernick C, Kuller L, Dulberg C, Longstreth WT, Jr., Manolio T, Beauchamp N, Price T, Cardiovascular Health Study Collaborative Reseach Group. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the Cardiovascular Health Study. Neurology 2001;57:1222-1229.
765. Debette S, Beiser A, DeCarli C, Au R, Himali JJ, Kelly-Hayes M, Romero JR, Kase CS, Wolf PA, Seshadri S. Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia, and mortality: the Framingham Offspring Study. Stroke 2010;41:600-606.
766. Katsanos AH, Filippatou A, Manios E, Deftereos S, Parissis J, Frogoudaki A, Vrettou AR, Ikonomidis I, Pikilidou M, Kargiotis O, Voumvourakis K, Alexandrov AW, Alexandrov AV, Tsivgoulis G. Blood Pressure reduction and secondary stroke prevention: a systematic review and metaregression analysis of randomized clinical trials. Hypertension 2017;69:171-179.
767. Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Writing Group, Conte MS, Pomposelli FB, Clair DG, Geraghty PJ, McKinsey JF, Mills JL, Moneta GL, Murad MH, Powell RJ, Reed AB, Schanzer A, Sidawy AN, Society for Vascular Surgery. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication. J Vasc Surg 2015;61:2S-41S.
768. Singh S, Armstrong EJ, Sherif W, Alvandi B, Westin GG, Singh GD, Amsterdam EA, Laird JR. Association of elevated fasting glucose with lower patency and increased major adverse limb events among patients with diabetes undergoing infrapopliteal balloon angioplasty. Vasc Med 2014;19:307-314.
769. Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestersgaard-Andersen T, Lindholt JS. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. Eur J Vasc Endovasc Surg 2009;38:463-474.
770. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC, Jr., Goto S, Ohman EM, Elbez Y, Sritara P, Baumgartner I, Banerjee S, Creager MA, Bhatt DL, REACH Registry Investigators. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. Eur Heart J 2014;35:2864-2872.
771. Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, White JA, Lokhnygina Y, Reist C, Im K, Bohula EA, Isaza D, Lopez-Sendon J, Dellborg M, Kher U,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

Tershakovec AM, Braunwald E. Reduction in total cardiovascular events with ezetimibe/simvastatin post-acute coronary syndrome: the IMPROVE-IT trial. J Am Coll Cardiol 2016;67:353-361.
772. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, Kuder J, Murphy SA, Jukema JW, Lewis BS, Tokgozoglu L, Somaratne R, Sever PS, Pedersen TR, Sabatine MS. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). Circulation 2018;137:338-350.
773. Schmit K, Dolor RJ, Jones WS, Vemulapalli S, Hasselblad V, Subherwal S, Heidenfelder B, Patel MR. Comparative effectiveness review of antiplatelet agents in peripheral artery disease. J Am Heart Assoc 2014;3:e001330.
774. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, Aboyans V, Alings M, Kakkar AK, Keltai K, Maggioni AP, Lewis BS, Stork S, Zhu J, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Commerford PJ, Vinereanu D, Pogosova N, Ryden L, Fox KAA, Bhatt DL, Misselwitz F, Varigos JD, Vanassche T, Avezum AA, Chen E, Branch K, Leong DP, Bangdiwala SI, Hart RG, Yusuf S, COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2018;391:219-229.
775. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS), Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Rother J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO). Eur Heart J 2018;39:763-816.
776. Bavry AA, Anderson RD, Gong Y, Denardo SJ, Cooper-Dehoff RM, Handberg EM, Pepine CJ. Outcomes among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the International VErapamil-SR/Trandolapril STudy. Hypertension 2010;55:48-53.
777. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000;342:145-153.
778. Shahin Y, Barnes R, Barakat H, Chetter IC. Meta-analysis of angiotensin converting enzyme inhibitors effect on walking ability and ankle brachial pressure index in patients with intermittent claudication. Atherosclerosis 2013;231:283-290.
779. Paravastu SC, Mendonca DA, Da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. Cochrane Database Syst Rev 2013:CD005508.
780. Aronow WS, Ahn C. Effect of beta blockers on incidence of new coronary events in older persons with prior myocardial infarction and symptomatic peripheral arterial disease. Am J Cardiol 2001;87:1284-1286.
781. Bullen C. Impact of tobacco smoking and smoking cessation on cardiovascular risk and disease. Expert Rev Cardiovasc Ther 2008;6:883-895.
782. Mazari FA, Khan JA, Samuel N, Smith G, Carradice D, McCollum PC, Chetter IC. Long-term outcomes of a randomized clinical trial of supervised exercise, percutaneous transluminal angioplasty or combined treatment for patients with intermittent claudication due to femoropopliteal disease. Br J Surg 2017;104:76-83.
783. Fakhry F, Spronk S, van der Laan L, Wever JJ, Teijink JA, Hoffmann WH, Smits TM, van Brussel JP, Stultiens GN, Derom A, den Hoed PT, Ho GH, van Dijk LC, Verhofstad N, Orsini M, van Petersen A, Woltman K, Hulst I, van Sambeek MR, Rizopoulos D, Rouwet EV, Hunink MG. Endovascular revascularization and supervised exercise for peripheral artery disease and intermittent claudication: a randomized clinical trial. JAMA 2015;314:1936-1944.
784. Jansen SCP, Hoorweg BBN, Hoeks SE, van den Houten MML, Scheltinga MRM, Teijink JAW, Rouwet EV. A systematic review and meta-analysis of the effects of supervised exercise therapy on modifiable cardiovascular risk factors in intermittent claudication. J Vasc Surg 2019;69:1293-1308 e1292.
785. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009;338:b1665.
786. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013;31:1281-1357.
787. Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, Danisa K, Bosch J, Qilong Y, Yusuf S, HOPE study investigators. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. Eur Heart J 2004;25:17-24.
788. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, Cavalcante JL, Charytan DM, Craig JC, Gill JS, Hlatky MA, Jardine AG, Landmesser U, Newby LK, Herzog CA, Cheung M, Wheeler DC, Winkelmayer WC, Marwick TH, Conference Participants. Chronic kidney disease and coronary artery disease: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol 2019;74:1823-1838.
789. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, Im K, Park JG, Pineda AL, Wasserman SM, Deedwania P, Olsson AG, Sever PS, Keech AC, Giugliano RP, FOURIER Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in chronic kidney disease in the FOURIER Trial. J Am Coll Cardiol 2019;73:2961-2970.
790. Herrington WG, Preiss D, Haynes R, von Eynatten M, Staplin N, Hauske SJ, George JT, Green JB, Landray MJ, Baigent C, Wanner C. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA KIDNEY study. Clin Kidney J 2018;11:749-761.
791. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip GYH. Improved outcomes by integrated care of anticoagulated patients with atrial fibrillation using the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway. Am J Med 2018;131:1359-1366 e1356.
792. Yoon M, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Sung JH, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. Improved population-based clinical outcomes of patients with atrial fibrillation by compliance with the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway for integrated care management: a nationwide cohort study. Thromb Haemost 2019;19:1695-1703.
793. Pastori D, Pignatelli P, Menichelli D, Violi F, Lip GYH. Integrated care management of patients with atrial fibrillation and risk of cardiovascular events: the ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway in the ATHERO-AF study cohort. Mayo Clin Proc 2019;94:1261-1267.
794. Pastori D, Farcomeni A, Pignatelli P, Violi F, Lip GY. ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway and healthcare costs in atrial fibrillation: the ATHERO-AF study. Am J Med 2019;132:856-861.
795. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, Shirazi MG, Bahrami B, Middeldorp ME, Lorimer MF, Lau DH, Antic NA, Brooks AG, Abhayaratna WP, Kalman JM, Sanders P. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. JAMA 2013;310:2050-2060.
796. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, Alasady M, Hanley L, Antic NA, McEvoy RD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Sanders P. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. J Am Coll Cardiol 2014;64:2222-2231.
797. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, Twomey D, Elliott AD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Lau DH, Sanders P. Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: a long-term follow-up study (LEGACY). J Am Coll Cardiol 2015;65:2159-2169.
798. Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, Nicholls T, Costello B, Nanayakkara S, Prabhu S, Stub D, Azzopardi S, Vizi D, Wong G, Nalliah C, Sugumar H, Wong M, Kotschet E, Kaye D, Taylor AJ, Kistler PM. Alcohol abstinence in drinkers with atrial fibrillation. N Engl J Med 2020;382:20-28.
799. Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Hendriks JM, Twomey D, Kalman JM, Abhayaratna WP, Lau DH, Sanders P. Impact of CARDIOrespiratory FITness on arrhythmia recurrence in obese individuals with atrial fibrillation: the CARDIO-FIT study. J Am Coll Cardiol 2015;66:985-996.
800. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, Oto A, Potpara TS, Steffel J, Marin F, de Oliveira Figueiredo MJ, de Simone G, Tzou WS, Chiang CE, Williams B, Reviewers, Dan GA, Gorenek B, Fauchier L, Savelieva I, Hatala R, van Gelder I, Brguljan-Hitij J, Erdine S, Lovic D, Kim YH, Salinas-Arce J, Field M. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). Europace 2017;19:891-911.
801. Dzeshka MS, Shantsila A, Shantsila E, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Hypertension. Hypertension 2017;70:854-861.
802. Huxley RR, Misialek JR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, Chen LY, Alonso A. Physical activity, obesity, weight change, and risk of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. Circ Arrhythm Electrophysiol 2014;7:620-625.
803. Conen D, Albert CM. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: how much is too much? J Am Coll Cardiol 2014;64:290-292.
804. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2014;64:281-289.
805. Lavie CJ, Thomas RJ, Squires RW, Allison TG, Milani RV. Exercise training and cardiac rehabilitation in primary and secondary prevention of coronary heart disease. Mayo Clin Proc 2009;84:373-383.
806. Mont L. Arrhythmias and sport practice. Heart 2010;96:398-405.
807. Menezes AR, Lavie CJ, De Schutter A, Milani RV, O'Keefe J, DiNicolantonio JJ, Morin DP, Abi-Samra FM. Lifestyle modification in the prevention and treatment of atrial fibrillation. Prog Cardiovasc Dis 2015;58:117-125.
808. Karjalainen J, Kujala UM, Kaprio J, Sarna S, Viitasalo M. Lone atrial fibrillation in vigorously exercising middle aged men: case-control study. BMJ 1998;316:1784-1785.
809. Baldesberger S, Bauersfeld U, Candinas R, Seifert B, Zuber M, Ritter M, Jenni R, Oechslin E, Luthi P, Scharf C, Marti B, Attenhofer Jost CH. Sinus node disease and arrhythmias in the long-term follow-up of former professional cyclists. Eur Heart J 2008;29:71-78.
810. Molina L, Mont L, Marrugat J, Berruezo A, Brugada J, Bruguera J, Rebato

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.19.56.114 Mon, 29 Apr 2024, 03:47:35

C, Elosua R. Long-term endurance sport practice increases the incidence of lone atrial fibrillation in men: a follow-up study. Europace 2008;10:618-623.
811. Nielsen JR, Wachtell K, Abdulla J. The relationship between physical activity and risk of atrial fibrillation-a systematic review and meta-analysis. J Atr Fibrillation 2013;5:789.
812. Khan H, Kella D, Rauramaa R, Savonen K, Lloyd MS, Laukkanen JA. Cardiorespiratory fitness and atrial fibrillation: a population-based follow-up study. Heart Rhythm 2015;12:1424-1430.
813. Linz D, McEvoy RD, Cowie MR, Somers VK, Nattel S, Levy P, Kalman JM, Sanders P. Associations of obstructive sleep apnea with atrial fibrillation and continuous positive airway pressure treatment: a review. JAMA Cardiol 2018;3:532-540.
814. Holmqvist F, Guan N, Zhu Z, Kowey PR, Allen LA, Fonarow GC, Hylek EM, Mahaffey KW, Freeman JV, Chang P, Holmes DN, Peterson ED, Piccini JP, Gersh BJ, ORBIT-AF Investigators. Impact of obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy on outcomes in patients with atrial fibrillation-Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). Am Heart J 2015;169:647-654 e642.
815. Qureshi WT, Nasir UB, Alqalyoobi S, O'Neal WT, Mawri S, Sabbagh S, Soliman EZ, Al-Mallah MH. Meta-analysis of continuous positive airway pressure as a therapy of atrial fibrillation in obstructive sleep apnea. Am J Cardiol 2015;116:1767-1773.
816. Shukla A, Aizer A, Holmes D, Fowler S, Park DS, Bernstein S, Bernstein N, Chinitz L. Effect of obstructive sleep apnea treatment on atrial fibrillation recurrence: a meta-analysis. JACC Clin Electrophysiol 2015;1:41-51.
817. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, Tsachris D, Morgan T, Basile J, Bigger T, Cushman W, Goff D, Soliman EZ, Thomas A, Papademetriou V. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). Am J Cardiol 2014;114:1217-1222.
818. Donnellan E, Aagaard P, Kanj M, Jaber W, Elshazly M, Hoosien M, Baranowski B, Hussein A, Saliba W, Wazni O. Association between pre-ablation glycemic control and outcomes among patients with diabetes undergoing atrial fibrillation ablation. JACC Clin Electrophysiol 2019;5:897-903.
819. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Authors/Task Force Members, Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail 2016;18:891-975.
820. Forman DE, Maurer MS, Boyd C, Brindis R, Salive ME, Horne FM, Bell SP, Fulmer T, Reuben DB, Zieman S, Rich MW. Multimorbidity in older adults with cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2018;71:2149-2161.
821. Tran J, Norton R, Conrad N, Rahimian F, Canoy D, Nazarzadeh M, Rahimi K. Patterns and temporal trends of comorbidity among adult patients with incident cardiovascular disease in the UK between 2000 and 2014: a population-based cohort study. PLoS Med 2018;15:e1002513.
822. Buddeke J, Bots ML, van Dis I, Liem A, Visseren FLJ, Vaartjes I. Trends in comorbidity in patients hospitalised for cardiovascular disease. Int J Cardiol 2017;248:382-388.
823. Dunlay SM, Chamberlain AM. Multimorbidity in Older Patients with Cardiovascular Disease. Curr Cardiovasc Risk Rep 2016;10:3.
824. Jani BD, Nicholl BI, McQueenie R, Connelly DT, Hanlon P, Gallacher KI, Lee D, Mair FS. Multimorbidity and co-morbidity in atrial fibrillation and effects on survival: findings from UK Biobank cohort. Europace 2018;20:f329-f336.
825. Tisminetzky M, Goldberg R, Gurwitz JH. Magnitude and impact of multimorbidity on clinical outcomes in older adults with cardiovascular disease: a literature review. Clin Geriatr Med 2016;32:227-246.
826. Bell SP, Saraf AA. Epidemiology of multimorbidity in older adults with cardiovascular disease. Clin Geriatr Med 2016;32:215-226.
827. Hall M, Dondo TB, Yan AT, Mamas MA, Timmis AD, Deanfield JE, Jernberg T, Hemingway H, Fox KAA, Gale CP. Multimorbidity and survival for patients with acute myocardial infarction in England and Wales: latent class analysis of a nationwide population-based cohort. PLoS Med 2018;15:e1002501.
828. Kim DH, Rich MW. Patient-Centred Care of Older Adults With Cardiovascular Disease and Multiple Chronic Conditions. Can J Cardiol 2016;32:1097-1107.
829. Rahimi K, Lam CSP, Steinhubl S. Cardiovascular disease and multimorbidity: a call for interdisciplinary research and personalized cardiovascular care. PLoS Med 2018;15:e1002545.
830. World Health Organization. Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs 2013-2020. https://www.who.int/publications/i/item/9789241506236 (22 June 2021).
831. Song Z, Ji Y, Safran DG, Chernew ME. Health care spending, utilization, and quality 8 years into global payment. N Engl J Med 2019;381:252-263.
832. Aktaa S, Batra G, Wallentin L, Baigent C, Erlinge D, James S, Ludman P, Maggioni AP, Price S, Weston C, Casadei B, Gale CP. European Society of Cardiology methodology for the development of quality indicators for the quantification of cardiovascular care and outcomes. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2020:[Online ahead of print].
833. Schiele F, Aktaa S, Rossello X, Ahrens I, Claeys MJ, Collet JP, Fox KAA, Gale CP, Huber K, Iakobishvili Z, Keys A, Lambrinou E, Leonardi S, Lettino M, Masoudi FA, Price S, Quinn T, Swahn E, Thiele H, Timmis A, Tubaro M, Vrints CJM, Walker D, Bueno H, ESC Scientific Document Group, Halvorsen S, Jernberg T, Jortveit J, Blondal M, Ibanez B, Hassager C. 2020 Update of the quality indicators for acute myocardial infarction: a position paper of the Association for Acute Cardiovascular Care: the study group for quality indicators from the ACVC and the NSTE-ACS guideline group. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2021;10:224-233.
834. Arbelo E, Aktaa S, Bollmann A, D'Avila A, Drossart I, Dwight J, Hills MT, Hindricks G, Kusumoto FM, Lane DA, Lau DH, Lettino M, Lip GYH, Lobban T, Pak HN, Potpara T, Saenz LC, Van Gelder IC, Varosy P, Gale CP, Dagres N, Reviewers, Boveda S, Deneke T, Defaye P, Conte G, Lenarczyk R, Providencia R, Guerra JM, Takahashi Y, Pisani C, Nava S, Sarkozy A, Glotzer TV, Martins Oliveira M. Quality indicators for the care and outcomes of adults with atrial fibrillation. Europace 2021;23:494-495.
835. Wallentin L, Gale CP, Maggioni A, Bardinet I, Casadei B. EuroHeart: European Unified Registries On Heart Care Evaluation and Randomized Trials. Eur Heart J 2019;40:2745-2749.
836. Casey DE, Jr., Thomas RJ, Bhalla V, Commodore-Mensah Y, Heidenreich PA, Kolte D, Muntner P, Smith SC, Jr., Spertus JA, Windle JR, Wozniak GD, Ziaeian B. 2019 AHA/ACC Clinical performance and quality measures for adults with high blood pressure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. J Am Coll Cardiol 2019;74:2661-2706.
837. Drozda JP, Jr., Ferguson TB, Jr., Jneid H, Krumholz HM, Nallamothu BK, Olin JW, Ting HH. 2015 ACC/AHA Focused update of secondary prevention lipid performance measures: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. J Am Coll Cardiol 2016;67:558-587.