

Linee guida

Linee guida europee sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica: riassunto esecutivo

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

Autori/Membri della Task Force

Ian Graham¹, Chairperson, Dan Atar¹, Oslo(Norvegia),
Knut Borch-Johnsen^{2,3}, Gentofte (Danimarca), Gudrun Boysen⁴, Copenhagen (Danimarca),
Gunilla Burell⁵, Uppsala (Svezia), Renata Cifkova⁶, Praga (Repubblica Ceca),
Jean Dallongeville¹, Lille (Francia), Guy De Backer¹, Gent (Belgio),
Shah Ebrahim¹, Londra (UK), Bjørn Gjelvik⁷, Oslo (Norvegia),
Christoph Herrmann-Lingen⁵, Marburg (Germania), Arno Hoes⁷, Utrecht (Olanda),
Steve Humphries¹, Londra (UK), Mike Knapton⁸, Londra (UK),
Joep Perk¹, Oskarshamn (Svezia), Silvia G. Priori¹, Pavia (Italia),
Kalevi Pyörälä¹, Kuopio (Finlandia), Zeljko Reiner⁹, Zagabria (Croazia),
Luis Ruilope¹, Madrid (Spagna), Susana Sans-Menendez¹, Barcellona (Spagna),
Wilma Scholteop Reimer¹, Rotterdam (Olanda), Peter Weissberg⁸, Londra (UK),
David Wood¹, Londra (UK), John Yarnell¹, Belfast (UK),
Jose Luis Zamorano¹, Madrid (Spagna)

Altri esperti che hanno contribuito ad alcune parti delle linee guida

Edmond Walma, Schoonhoven (Olanda), Tony Fitzgerald, Dublino (Irlanda),
Marie Therese Cooney, Dublino (Irlanda), Alexandra Dudina, Dublino (Irlanda)

© 2008 ESC

Tradotto da European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J 2007; 28: 2375-2414.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Simona Giampaoli

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute Istituto Superiore di Sanità
Viale Regina Elena, 299
00161 Roma
E-mail:
simona.giampaoli@iss.it

Dr. Carmine Riccio

U.O. di Cardiologia e Riabilitazione Cardiologica
A.O. S. Anna e S. Sebastiano
Via Palasciano
81100 Caserta
E-mail:
carmine.riccio@tin.it

Dr. Diego Vanuzzo

Centro di Prevenzione Cardiovascolare
ASS4, Agenzia Regionale della Sanità del Friuli-Venezia Giulia
Piazzale S. Maria della Misericordia, 15
33100 Udine
E-mail: diego.vanuzzo@sanita.fvg.it

Comitato per le Linee Guida Pratiche (CPG) della Società Europea di Cardiologia

Alec Vahanian (Chairperson) (Francia), John Camm (UK), Raffaele De Caterina (Italia),
Veronica Dean (Francia), Kenneth Dickstein (Norvegia), Christian Funck-Brentano (Francia),
Gerasimos Filippatos (Grecia), Irene Hellemans (Olanda), Steen Dalby Kristensen (Danimarca),
Keith McGregor (Francia), Udo Sechtem (Germania), Sigmund Silber (Germania),
Michal Tendera (Polonia), Petr Widimsky (Repubblica Ceca), José Luis Zamorano (Spagna)

Revisori del Documento

Irene Hellemans (Coordinatore CPG) (Olanda), Attila Altiner (Germania), Enzo Bonora (Italia),
Paul N. Durrington (UK), Robert Fagard (Belgio), Simona Giampaoli (Italia), Harry Hemingway (UK),
Jan Hakansson (Svezia), Sverre Erik Kjeldsen (Norvegia), Mogens Lytken Larsen (Danimarca),
Giuseppe Mancina (Italia), Athanasios J. Manolis (Grecia), Kristina Orth-Gomer (Svezia),
Terje Pedersen (Norvegia), Mike Rayner (UK), Lars Ryden (Svezia), Mario Sammut (Malta),
Neil Schneiderman (USA), Anton F. Stalenhoef (Olanda), Lale Tokgözoğlu (Turchia),
Olov Wiklund (Svezia), Antonis Zampelas (Grecia)

¹European Society of Cardiology (ESC) comprendente European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR) e Council on Cardiovascular Nursing, ²European Association for the Study of Diabetes (EASD), ³International Diabetes Federation Europe (IDF-Europe), ⁴European Stroke Initiative (EUSI), ⁵International Society of Behavioural Medicine (ISBM), ⁶European Society of Hypertension (ESH), ⁷European Society of General Practice/Family Medicine (ESGP/FM/WONCA), ⁸European Heart Network (EHN), ⁹European Atherosclerosis Society (EAS)

Revisione italiana a cura di Simona Giampaoli, Carmine Riccio e Diego Vanuzzo.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (1): 11-59)

Prefazione	13	Trattamento farmacologico del	
Introduzione	14	sovrappeso	33
L'entità del problema: il passato e il		Attività fisica	33
futuro	16	Premesse scientifiche	33
Premesse scientifiche	16	Valutazione dell'attività fisica.....	33
Aspetti pratici: malattia coronarica	16	Aspetti pratici: trattamento.....	34
Scompenso cardiaco.....	17	Frequenza cardiaca.....	34
Aneurisma aortico e dissecazione		Premesse scientifiche	34
aortica.....	17	Aspetti pratici: trattamento.....	35
Arteriopatia periferica.....	17	Pressione arteriosa.....	35
Ictus	17	Premesse scientifiche	35
Aspetti pratici: prevenzione e		Stratificazione del rischio e danno	
trattamento dell'ictus.....	17	d'organo	35
Strategie di prevenzione e questioni di		Aspetti pratici: trattamento.....	35
politica sanitaria	18	Quali pazienti trattare?.....	35
Premesse scientifiche	18	Come trattare?.....	37
Aspetti pratici: questioni di politica		Farmaci antipertensivi.....	37
sanitaria.....	18	Pressione arteriosa desiderabile	38
La prevenzione nella pratica clinica.....	18	Durata del trattamento.....	38
Come valutare l'evidenza scientifica	19	Lipidi plasmatici.....	38
Premesse scientifiche	19	Premesse scientifiche	38
Cosa sono le prove di efficacia		Aspetti pratici: trattamento.....	38
("evidenza")?.....	19	Le statine devono essere somministrate	
Classificazione dell'evidenza.....	19	a tutti i pazienti con malattia	
Problemi relativi alle evidenze e alle		cardiovascolare?.....	39
direttive	20	Diabete	40
Aspetti pratici.....	20	Premesse scientifiche	40
Priorità, stima del rischio globale		Aspetti pratici: trattamento.....	41
e obiettivi.....	20	Sindrome metabolica.....	41
Introduzione	20	Premesse scientifiche	41
Priorità.....	21	Aspetti pratici: trattamento.....	41
Stima del rischio globale.....	22	Fattori psicosociali	42
Come valutare il rischio	22	Premesse scientifiche	42
Conclusioni	24	Aspetti pratici: trattamento dei	
Principi di modifica del comportamento		fattori di rischio psicosociali nella	
e gestione dei fattori di rischio		pratica clinica	42
comportamentali.....	27	Marker di infiammazione e fattori	
Premesse scientifiche	27	emostatici	43
Il rapporto medico/fornitore di		Premesse scientifiche	43
assistenza-paziente quale strumento		Fattori genetici.....	44
di modifica del comportamento	27	Anamnesi familiare: premesse	
Interventi specialistici e multimodali.....	28	scientifiche	44
Aspetti pratici: trattamento dei fattori		Anamnesi familiare: aspetti pratici	44
di rischio comportamentali	28	Fenotipi: premesse scientifiche.....	44
Abitudine al fumo	29	Genotipi: premesse scientifiche	44
Premesse scientifiche	29	Test di predittività del rischio	
Aspetti pratici: prevenzione e		basati sull'esame del DNA.....	44
trattamento dell'abitudine al fumo.....	29	Aspetti pratici	45
Alimentazione	30	Test di predittività del rischio	
Premesse scientifiche	30	basati sull'esame del DNA.....	45
Aspetti pratici: trattamento.....	31	Farmacogenetica	45
Sovrappeso e obesità	30	Dislipidemia familiare grave e	
Premesse scientifiche	30	cardiopatia ischemica	45
Peso corporeo e rischio	30	Ipercolesterolemia familiare (IF).....	45
Come indice di obesità qual è il miglior		Iperlipidemia familiare combinata	
predittore di rischio cardiovascolare		(IFC).....	45
e dei fattori di rischio		Ipoalfalipoproteinemia familiare	46
– l'indice di massa corporea,		Nuovi metodi di imaging per identificare	
la circonferenza vita o il rapporto		soggetti asintomatici ad alto rischio di	
vita-fianchi?.....	31	eventi cardiovascolari.....	46
Imaging e distribuzione del tessuto		Premesse scientifiche	46
adiposo	32	Questioni inerenti al genere: la	
Aspetti pratici: trattamento dell'obesità		prevenzione delle malattie cardiovascolari	
e del sovrappeso	32	nella donna	47
Attività fisica e peso corporeo.....	32	Premesse scientifiche	47
Interventi dietetici e comportamentali	32	Aspetti pratici.....	47

Il danno renale come fattore di rischio nella prevenzione delle malattie cardiovascolari.....	47	Clopidogrel	49
Premesse scientifiche	47	Betabloccanti.....	49
Aspetti pratici: trattamento.....	48	ACE-inibitori	49
Terapia farmacologica ad azione cardioprotettiva	48	Calcioantagonisti	49
Premesse scientifiche	48	Diuretici	49
Terapia antiplastrinica.....	48	Anticoagulazione	49
Betabloccanti.....	48	Strategie di implementazione	49
ACE-inibitori	48	Premesse scientifiche	49
Anticoagulazione	48	Ostacoli all'implementazione delle linee guida	50
Aspetti pratici: trattamento.....	48	Il rapporto medico-paziente	50
Terapia antiplastrinica.....	49	Aspetti pratici	50
Aspirina	49	Importanti settori per la formazione	50
		Strategie di implementazione.....	50
		Bibliografia	51

Prefazione

Le Linee Guida ed i Documenti di Consenso degli Esperti riassumono e valutano tutte le evidenze attualmente disponibili in merito ad una specifica problematica al fine di coadiuvare il medico nella scelta della migliore strategia per ciascun paziente, affetto da una determinata patologia, tenendo in considerazione non solo l'impatto sull'esito, ma anche il rapporto rischio-beneficio connesso ad una particolare procedura diagnostica o terapeutica. Le linee guida non sostituiscono i libri di testo. Le implicazioni legali delle linee guida cliniche sono state discusse in precedenza.

Negli ultimi anni, la Società Europea di Cardiologia (ESC) e diverse organizzazioni e società scientifiche hanno emanato numerose Linee Guida e Documenti di Consenso. Considerato il loro impatto sulla pratica clinica, sono stati definiti alcuni criteri di qualità per la realizzazione delle linee guida in modo da rendere tutte le decisioni trasparenti all'utente. Le raccomandazioni per la stesura e la distribuzione delle Linee Guida dell'ESC e dei Documenti di Consenso sono disponibili sul sito web dell'ESC (www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules).

In sintesi, gli esperti prescelti compiono un'approfondita rassegna della letteratura per una disamina critica dell'uso delle procedure terapeutiche e diagnostiche e per una valutazione del rapporto rischio-beneficio associato alle terapie raccomandate per il trattamento e/o la prevenzione di una determinata condizione clinica. Laddove esistano dati disponibili, sono incluse anche le stime degli esiti attesi. I livelli di evidenza e la forza della raccomandazione a favore o contro un particolare trattamento vengono soppesati e classificati sulla base di scale predefinite, come riportato nelle tabelle che seguono.

Gli esperti incaricati della stesura delle linee guida hanno fornito dichiarazioni su ogni loro rapporto che possa essere percepito come fonte reale o potenziale di conflitto di interesse. Queste dichiarazioni sono conservate alla European Heart House, il quartiere genera-

Classi delle raccomandazioni.

Classe I	Evidenza e/o consenso generale che un approccio diagnostico o terapeutico sia vantaggioso, utile ed efficace
Classe II	Evidenza contrastante e/o divergenza di opinione circa l'utilità/efficacia del trattamento
Classe IIa	Il peso dell'evidenza/opinione è a favore dell'utilità/efficacia
Classe IIb	L'utilità/efficacia risulta meno chiaramente stabilita sulla base dell'evidenza/opinione
Classe III	Evidenza o consenso generale che il trattamento non sia utile/efficace e che in taluni casi possa essere dannoso

Livelli di evidenza.

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

le dell'ESC. Qualsiasi variazione nel conflitto di interesse che si verifichi durante il periodo di stesura del documento deve essere notificata all'ESC. Il report della Task Force è stato interamente finanziato dall'ESC ed è stato sviluppato senza alcun coinvolgimento dell'industria farmaceutica.

Il Comitato dell'ESC per le Linee Guida Pratiche supervisiona e coordina la preparazione di nuove Linee Guida e di Documenti di Consenso prodotti dalle Task Force, da gruppi di esperti o *consensus panels*. Il Comitato è altresì responsabile del processo di approvazione di queste Linee Guida e di questi Documenti di Consenso o dichiarazioni degli Esperti. Il documento, una volta concluso ed approvato da tutti gli esperti del-

la Task Force, viene sottoposto alla revisione di specialisti esterni. Il documento viene revisionato, quindi approvato dal Comitato per le Linee Guida Pratiche, e successivamente pubblicato.

Dopo la pubblicazione, è di estrema importanza diffonderne il contenuto e, in tal senso, risulta utile la realizzazione di versioni tascabili o scaricabili per i computer palmari (PDA), che possono essere usate durante l'attività clinica. Alcune indagini hanno dimostrato che l'utente finale è spesso ignaro dell'esistenza delle linee guida o più semplicemente non le mette in pratica. Si rendono, pertanto, necessari dei programmi di implementazione delle nuove Linee Guida, che costituiscono una componente importante della diffusione delle raccomandazioni. Alcuni convegni vengono organizzati dall'ESC e sono rivolti alle Società Nazionali membri e agli *opinion leaders* chiave europei. Similmente, tali convegni possono essere organizzati anche a livello nazionale, una volta che le linee guida sono state approvate dalle Società nazionali costitutive dell'ESC e tradotte nella lingua locale. I programmi di implementazione sono necessari in quanto è stato dimostrato un miglioramento dell'esito ogniqualvolta le raccomandazioni delle linee guida sono state applicate nella pratica clinica.

Complessivamente, il compito di redigere Linee Guida o Documenti di Consenso prevede sia l'integrazione dei risultati delle ricerche più recenti, sia l'istituzione di strumenti formativi e di programmi di implementazione delle raccomandazioni. La chiusura del cerchio composto dalla ricerca clinica, la stesura delle linee guida e la loro implementazione nella pratica clinica può ottenersi solo se vengono condotte indagini e istituiti registri volti a verificare che la reale pratica clinica quotidiana sia in linea con quanto raccomandato dalle linee guida. Tali indagini e registri consentono altresì di valutare l'impatto dell'implementazione delle linee guida sull'esito della malattia nei pazienti. Le linee guida e le raccomandazioni dovrebbero coadiuvare il medico nel suo processo decisionale, ma il giudizio finale in merito al trattamento più appropriato per il singolo paziente spetta comunque al medico curante.

Introduzione

Il razionale di un approccio efficace alla prevenzione delle malattie cardiovascolari aterosclerotiche (MCV) si fonda su cinque elementi essenziali riportati nel riquadro.

Fin dai primi anni '90 esisteva una pleora di linee guida nazionali e internazionali per la prevenzione delle MCV simili ma al contempo differenti e disorientanti. Allo scopo di definire i campi di comune accordo, l'ESC, la Società Europea dell'Aterosclerosi e la Società Europea di Ipertensione Arteriosa avviarono una collaborazione sfociata in una serie di raccomandazioni per la prevenzione della cardiopatia ischemica (CI)

Perché sviluppare una strategia di prevenzione nella pratica clinica?

1. Le MCV sono la principale causa di morte prematura in Europa. Sono un'importante causa di disabilità, e contribuiscono in larga misura al continuo aumento dei costi dell'assistenza sanitaria
2. La patologia aterosclerotica si sviluppa in modo insidioso nel corso di molti anni ed è in genere avanzata allorquando compaiono i sintomi
3. La morte per MCV si verifica spesso in modo improvviso e prima che sia disponibile l'assistenza medica e di conseguenza molteplici interventi terapeutici sono inattuabili o hanno una funzione puramente palliativa
4. L'epidemia delle MCV è fortemente correlata allo stile di vita e a fattori fisiologici e biochimici modificabili
5. È stato dimostrato che la modificazione dei fattori di rischio riduce la mortalità e la morbosità cardiovascolare soprattutto nei soggetti ad alto rischio

pubblicate nel 1994¹. Queste linee guida sono state revisionate nel 1998 e nel 2003 dalla Seconda e Terza Task Force congiunta^{2,3}. Un punto di forza delle linee guida risiede nel fatto che, fin da principio, è stato evidenziato come le MCV derivino solitamente dall'interazione di più fattori di rischio. Tale osservazione ha condotto all'elaborazione delle carte del rischio, che mirano a semplificare la stima del rischio cardiovascolare globale, e alla consapevolezza che il trattamento del rischio richiede una analisi attenta di tutti i fattori di rischio modificabili.

Ci si è resi conto che i partner iniziali dovevano avvalersi della collaborazione di altre associazioni e di ulteriori esperti, in particolar modo nell'ambito della medicina comportamentale e della patologia diabetica. Inoltre, è ormai noto che una parte ragguardevole dei consigli pratici sulla prevenzione viene fornita da medici di famiglia, infermieri e associazioni di volontariato come le Heart Foundations. Queste considerazioni trovano riscontro nella più ampia partnership coinvolta in queste linee guida e nel numero degli esperti coinvolti.

Le Linee Guida della Terza Task Force Congiunta hanno evidenziato il passaggio dalla prevenzione della CI a quella della MCV, in ragione del fatto che il processo aterosclerotico può coinvolgere una qualsiasi parte dell'albero vascolare. Sulla base di 12 studi di coorte europei, è stata elaborata una nuova carta del rischio denominata SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), che ha consentito di calcolare il rischio di mortalità cardiovascolare a 10 anni. Sono state realizzate delle carte per le regioni ad alto e basso rischio d'Europa. Sono state definite delle priorità cliniche più specifiche, attribuendo minor rilevanza ai termini di prevenzione "primaria" e "secondaria" giacché il rischio costituisce un *continuum* – alcuni soggetti asintomatici possono risultare affetti da aterosclerosi all'investigazione clinica. È stato quindi avviato un accurato processo di revisione esterna.

La Quarta Task Force Congiunta ha preso in considerazione i riscontri verificatisi in diversi settori:

1. È stato perseguito un orientamento più circostanziato facendo riferimento alla World Organization of National Colleges, Academies e ad organizzazioni accademiche di medici di medicina generale/medici di famiglia (WONCA o per brevità World Organization of Family Doctors), così come all'ESC Working Group on Cardiovascular Nursing, dato che tali enti rappresentano gruppi di professionisti fortemente coinvolti nell'attività pratica di consulenza preventiva in molteplici paesi europei.
2. È stato attentamente valutato l'approccio adottato dall'ESC per la classificazione dell'evidenza, facendo emergere alcune perplessità. L'attuale sistema, infatti, per quanto logico, tende a privilegiare i trattamenti farmacologici, in quanto più facilmente riconducibili a trial controllati randomizzati in doppio cieco, rispetto agli interventi sullo stile di vita, sebbene diversi studi osservazionali abbiano dimostrato rilevanti benefici derivanti, ad esempio, dalla cessazione del fumo. Conseguentemente, in questo documento non sono state inserite le classificazioni e si auspica fortemente un dibattito su tale argomento.
3. Qualsiasi sistema di valutazione del rischio, incluso lo SCORE, genererà una sovrastima del rischio in quei paesi nei quali si è registrata una riduzione della mortalità per MCV e una sottostima nel caso di aumentata mortalità. La Task Force ha da sempre raccomandato l'elaborazione di indicazioni a livello nazionale e, come parte integrante di questo processo, una ricalibrazione delle carte SCORE che prenda in considerazione l'andamento temporale per ciascun paese relativo alla mortalità e alla distribuzione dei fattori di rischio. Nelle Linee Guida della Terza Task Force congiunta, la problematica di un elevato rischio relativo a fronte di un basso rischio assoluto nei soggetti più giovani è stata affrontata proiettando il rischio di un soggetto giovane all'età di 60 anni per identificare soggetti che svilupperanno un elevato rischio assoluto. Se interpretato alla lettera, questo criterio potrebbe portare ad un uso eccessivo del trattamento farmacologico negli individui più giovani. In queste linee guida, tale approccio è stato sostituito da una semplice carta del rischio relativo da utilizzare in associazione alla carta SCORE del rischio assoluto.
4. Ad un riesame dei dati SCORE è emersa una probabile sottostima dell'impatto del diabete autoriferito sul rischio. È stata posta maggiore attenzione sulla possibilità di predire gli eventi totali (fatali e non fatali) e non solo la mortalità cardiovascolare, nonché sulle questioni relative a genere, obesità centrale, colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità (HDL), frequenza cardiaca, insufficienza renale ed eventi cardiovascolari diversi dalla CI.

Quali sono le novità delle linee guida sulla prevenzione delle MCV della Quarta Task Force Congiunta?

- Una maggiore considerazione dei riscontri derivanti dalla medicina generale e dall'assistenza infermieristica cardiovascolare
- Una maggior enfasi su attività fisica, controllo del peso e stile di vita
- Una discussione più circostanziata sui limiti degli attuali sistemi di classificazione dell'evidenza
- La ridefinizione delle priorità e degli obiettivi
- Un nuovo approccio al rischio nei soggetti giovani
- La valutazione sia degli eventi totali che della mortalità
- Maggiori informazioni tratte dal sistema SCORE su eventi totali, diabete, colesterolo HDL e indice di massa corporea (IMC)
- Nuove sezioni su sesso, frequenza cardiaca, IMC/circonferenza vita, altre manifestazioni delle MCV e insufficienza renale

Queste linee guida si propongono di trovare aree di ampio consenso tra diverse associazioni professionali e discipline scientifiche. Con l'aiuto del WONCA, si è in particolar modo tentato di armonizzare il messaggio da convogliare ai professionisti sanitari impegnati nell'assistenza primaria e secondaria. Viene incoraggiata l'elaborazione di linee guida più specifiche da parte delle società partner, ad esempio si rimanda alle linee guida ESH/ESC per il trattamento dell'ipertensione arteriosa⁴ e a quelle ESC/EASD per il diabete, pre-diabete e MCV⁵, che ovviamente risultano compatibili con quelle più generiche sviluppate congiuntamente.

Si incoraggia specificamente lo sviluppo di raccomandazioni nazionali per la prevenzione cardiovascolare. Queste Linee Guida Congiunte devono essere considerate un punto di riferimento in base al quale è possibile attuare linee guida nazionali che riflettano le diverse condizioni politiche, economiche, sociali e sanitarie. La realizzazione di linee guida costituisce solo una fase del processo preventivo, per il quale si raccomanda una partnership di attuazione multidisciplinare nazionale, i cui aspetti sono in parte discussi in un'apposita sezione.

Occorre sottolineare che le Linee Guida della Quarta Task Force Congiunta sono rivolte a tutti i medici e operatori sanitari impegnati nella pratica clinica e, pertanto, sono principalmente incentrate sui pazienti a più alto rischio cardiovascolare, che possono trarre il maggior beneficio da un trattamento efficace dei fattori di rischio. Tuttavia, tali linee guida devono essere integrate con una politica sanitaria pubblica a livello nazionale ed europeo diretta a tutti i cittadini al fine di contribuire in maniera coordinata e soddisfacente a limitare l'enorme onere imposto dalle MCV che colpiscono la popolazione europea. In questo modo, si auspica che le linee guida favoriscano una migliore qualità dell'assistenza rivolta a ridurre tale onere e l'incidenza delle MCV in Europa. Queste tematiche sono oggetto di una

nuova importante iniziativa, la pubblicazione della Carta Europea per la Salute del Cuore, disponibile sul sito web www.heartcharter.eu, realizzata dall'ESC, dall'Unione Europea (UE) e dallo European Heart Network in collaborazione con l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Il rapporto tra la Charter e queste linee guida può essere così sintetizzato:

**La Carta Europea per la Salute del Cuore
e le Linee Guida per la prevenzione
delle malattie cardiovascolari**

- La Carta Europea per la Salute del Cuore patrocina lo sviluppo e l'implementazione di ampie strategie, misure e politiche sanitarie a livello europeo, nazionale, regionale e locale, aventi lo scopo di promuovere la salute cardiovascolare e di prevenire le MCV
- Queste linee guida si prefiggono di aiutare i medici e gli altri operatori sanitari a svolgere la loro attività in questa direzione, in particolar modo applicando misure preventive efficaci nella pratica clinica quotidiana
- Queste linee guida riflettono il consenso derivante dai una collaborazione multidisciplinare tra le maggiori associazioni professionali d'Europa

L'entità del problema: il passato e il futuro

Premesse scientifiche

Intorno agli anni 2000 le MCV sono state la causa diretta di oltre 4 milioni di decessi in Europa (1.9 milioni nella UE), rappresentando il 43% della mortalità totale maschile e il 55% di quella femminile in tutte le fasce di età (Tabella 1 tratta da www.ehnheart.org)^{6,7}. Inoltre, le MCV sono state anche la prima causa di tutte le dimissioni ospedaliere, con un tasso medio di 2557/100 000 intorno all'anno 2002. Di queste dimissioni, 695/100 000 erano dovute a CI e 375/100 000 ad ictus, ma oltre la metà erano imputabili ad altre forme di CI cronica. Nel 2003, nei paesi della UE, il

Tabella 1. Mortalità totale per malattia cardiovascolare in Europa (tutte le età, anno 2000 circa).

Per tutte le cause	
Uomini	4 519 403
Donne	4 336 346
Cardiovascolare	
Uomini	1 963 644
Donne	2 307 945
Cardiopatia ischemica	
Uomini	967 258
Donne	983 229
Ictus	
Uomini	504 307
Donne	775 571
Altro	
Uomini	492 079
Donne	637 405

costo totale delle MCV è stato di 168 757 milioni di euro⁸.

I tassi di mortalità per MCV variano a seconda dell'età, del sesso, delle condizioni socio-economiche, della razza e della regione geografica; tendono ad aumentare con l'invecchiamento e risultano più elevati negli uomini, negli individui di livello socio-economico basso, nei paesi dell'Europa orientale e centrale e negli immigrati di origine sud-asiatica. Nell'ambito dei paesi europei, esistono delle marcate diversità socio-economiche nella mortalità e morbosità cardiovascolare, in parte ascrivibili alle differenze socio-economiche nei classici fattori di rischio, quali fumo di sigaretta, pressione arteriosa (PA), colesterolemia e glicemia.

A partire dal 1970, nell'Europa occidentale si è assistito ad una riduzione sostanziale della mortalità totale per MCV sia fra gli individui di età media sia fra quelli più anziani⁹, mentre nell'Europa orientale e centrale ha iniziato a ridursi solo recentemente, e permane ancora molto elevata. Tra l'Europa orientale e la Francia esiste tuttora una differenza di quasi 10 volte per la mortalità maschile dovuta a CI nella fascia di età 35-74 anni, e di 6 volte per la mortalità dovuta ad ictus. Sia nell'Europa occidentale che orientale, la riduzione della mortalità per CI è correlata ai cambiamenti comportamentali della popolazione nei confronti dell'alimentazione e dell'abitudine al fumo. Anche l'incidenza di CI¹⁰ e ictus è andata riducendosi nell'Europa occidentale, mentre è andata aumentando in altri paesi, specie in Europa orientale e in Spagna.

Aspetti pratici: malattia coronarica

Le variazioni di mortalità per CI riscontrate alla fine del XX secolo sono state per lo più determinate da variazioni di incidenza anziché della letalità a breve termine per infarto miocardico (IM) acuto¹¹. Occorre enfatizzare l'importanza del controllo dei fattori di rischio e dei fattori determinanti il primo evento di CI. La riduzione dei valori pressori osservata nella popolazione generale è solo in parte imputabile all'aumento del numero degli ipertesi in trattamento, lasciando intendere che, al di là del ruolo esercitato dalla terapia medica sui singoli pazienti, esistono a livello comunitario altri fattori più potenti in grado di ridurre la PA. Il controllo dei fattori di rischio nei pazienti ad alto rischio o con CI clinicamente nota è a tutt'oggi insufficiente, soprattutto per quanto attiene a obesità, fumo di sigaretta e PA, e ciò è ancor più vero per i pazienti diabetici, malgrado le linee guida disponibili evidenzino la necessità di rafforzare la divulgazione e l'implementazione coordinata di misure preventive costo-efficaci¹².

In conseguenza dell'aumento della sopravvivenza dopo un evento acuto, si assiste ad un aumento della prevalenza di CI, specialmente nelle donne di età avanzata. È noto che il diabete rappresenta per le donne un fattore di rischio più potente e, pertanto, il controllo dei fattori di rischio nelle pazienti diabetiche assume prio-

rità strategica. Considerato che la prevalenza di sovrappeso e obesità è in continuo aumento nel mondo, è prevedibile un incremento della prevalenza di diabete di tipo 2 e delle sue complicanze. Di conseguenza, il controllo della crescente epidemia dell'obesità deve essere considerato una priorità.

Le manifestazioni cliniche della MCV possono differire in modo sostanziale. Le statistiche ospedaliere mostrano solo la punta dell'iceberg, dato che i casi di morte cardiaca improvvisa extraospedaliera costituiscono ancora oggi buona parte della mortalità cardiovascolare complessiva.

Scompenso cardiaco

L'insufficienza della funzione di pompa cardiaca è una causa comune di mortalità negli anziani, anche se, per i limiti intrinseci ai sistemi di codificazione, questo dato non sempre emerge dalle statistiche sulla mortalità. Negli Stati Uniti e in Europa, i tassi di ospedalizzazione per scompenso cardiaco sono aumentati. L'ipertensione, l'obesità e il diabete rappresentano i maggiori fattori di rischio. Sebbene una piccola parte dei casi sia dovuta a valvulopatia (spesso correlata con la CI) o a cardiomiopatia, gli studi epidemiologici hanno evidenziato che nei paesi industrializzati la maggior parte dei casi è ascrivibile ad ischemia¹³.

Aneurisma aortico e dissecazione aortica

La patogenesi dell'aneurisma aortico è legata anche all'aterosclerosi e in alcuni paesi europei si è assistito ad un aumento nei tassi di mortalità¹⁴. Esso rappresenta una causa di mortalità potenzialmente prevenibile, specie quando circoscritto nell'aorta addominale. La sua prevalenza è del 5% negli uomini di età ≥ 60 anni e dell'1-2% nelle donne. È stato suggerito lo screening per questa condizione in quanto la correzione chirurgica elettiva comporta una mortalità del 5-8% a 30 giorni contro una mortalità del 50% in caso di rottura dell'aneurisma. Risultati incoraggianti in questa direzione sono stati riportati da uno studio condotto in Gran Bretagna¹⁵.

Arteriopatia periferica

È noto che i vasi coronarici e periferici sono colpiti dal medesimo processo patologico e necessitano delle stesse modalità terapeutiche. L'arteriopatia periferica (PAD) si sviluppa con pari frequenza nelle donne e negli uomini¹⁶. La correlazione esistente tra PAD e CI, IM ed ictus indica la natura diffusa del processo aterosclerotico. Ciononostante, dai dati di studi epidemiologici sono emerse delle lievi differenze nei fattori di rischio per ciascuna di queste patologie. Il fumo di sigaretta sembra esercitare un ruolo maggiormente rilevante nell'eziologia della PAD rispetto alla CI¹⁷. Fattori di rischio comuni sono risultati l'anamnesi familiare positiva, la presenza di ipertensione, diabete e dislipidemia (inclusi elevati livelli di colesterolo totale e colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità [LDL] e ridotti

livelli di colesterolo HDL), aumentati livelli di fibrinogeno e di proteina C-reattiva (PCR), l'età avanzata e la sedentarietà.

Come per la CI, è fondamentale un intervento efficace sui fattori di rischio. Una riduzione nel rischio si può ottenere mediante modifiche dello stile di vita, in particolar modo attività fisica, cessazione del fumo e diversi trattamenti farmacologici quali una terapia con statine, con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) o con betabloccanti, oppure una terapia antiplastrinica o antitrombotica^{16,18,19}. Studi di ampie dimensioni hanno evidenziato l'effetto benefico dell'impiego delle statine in questa categoria di pazienti²⁰, dimostrando non solo una riduzione del rischio di PAD e di eventi vascolari, ma anche un miglioramento della sintomatologia associata alla PAD. È stato altresì documentato che le statine riducono la mortalità postoperatoria e migliorano la pervietà dei bypass periferici e il salvataggio dell'arto nei pazienti affetti da PAD²¹.

Ictus

L'incidenza dell'ictus aumenta in modo esponenziale con l'avanzare dell'età e colpisce ogni anno circa 25/100 000 individui di età 35-44 anni e 1500/100 000 individui di età 75-84 anni. In molti paesi l'ictus costituisce la terza causa di morte. L'emorragia cerebrale e subaracnoidea sono responsabili rispettivamente del 10% e 5% di tutti gli eventi cerebrovascolari. L'ictus ischemico può essere causato da patologia dei grandi o dei piccoli vasi, embolia cardiaca o dell'arco aortico e da altre cause accertate di più raro riscontro, ma buona parte dei casi rimane imprecisata²². Il fattore di rischio più rilevante è costituito dall'ipertensione, seguita dal fumo di sigaretta e dal diabete. Altri fattori di rischio sono la sedentarietà, l'abuso di alcolici e di droghe, elevati livelli di colesterolo, uso di contraccettivi orali o di terapia ormonale nel periodo postmenopausale, il sovrappeso, un livello socio-economico basso e la presenza di stenosi aterosclerotiche a livello dei vasi extracranici.

Aspetti pratici: prevenzione e trattamento dell'ictus

Il trattamento antipertensivo riduce il rischio di ictus sia ischemico che emorragico e la prevenzione dell'ictus rappresenta l'effetto più importante di tale trattamento. Deve essere incoraggiata la cessazione del fumo e l'attività fisica. Il consumo moderato di alcol potrebbe non essere dannoso. Per quanto riguarda la terapia con statine, i pazienti con pregresso ictus devono essere trattati alla stregua dei pazienti con altre manifestazioni di MCV. Nei pazienti sintomatici con stenosi $>70\%$ dell'arteria carotide interna, l'endoarteriectomia carotidea riduce il rischio di recidiva di ictus.

Trattamenti antitrombotico e anticoagulante profilattici: nei pazienti affetti da fibrillazione atriale la terapia anticoagulante, nel range terapeutico di rapporto normalizzato internazionale (INR) tra 2 e 3, riduce il ri-

schio di ictus. La terapia antiplastrinica è indicata nei pazienti con ictus ischemico di natura non cardioembolica. Il farmaco maggiormente impiegato è l'aspirina al dosaggio di 75-150 mg/die che, se associata al dipiridamolo, conferisce un'ulteriore riduzione del rischio. Nei pazienti con patologia cerebrovascolare ischemica, il clopidogrel esercita effetti simili all'aspirina. L'associazione aspirina + clopidogrel non è raccomandata nei pazienti con pregresso ictus. Per una disamina più dettagliata dell'argomento si rimanda alla European Stroke Initiative²³.

Strategie di prevenzione e questioni di politica sanitaria

Premesse scientifiche

Si possono distinguere tre strategie di prevenzione delle MCV: prevenzione a livello di popolazione, per i soggetti ad alto rischio e secondaria. Queste tre strategie sono necessarie e complementari. In particolare, la strategia di prevenzione a livello di popolazione è fondamentale ai fini di una riduzione dell'incidenza globale delle MCV, in quanto mira a ridurre i fattori di rischio a livello di popolazione mediante modifiche dello stile di vita e ambientali che riguardano l'intera popolazione, senza la necessità di sottoporre i singoli individui a visita medica. Questa strategia si realizza per lo più definendo specifici programmi di politica sanitaria e interventi comunitari.

Le strategie volte a ridurre il rischio cardiovascolare globale degli individui sono quelle di prevenzione primaria per i soggetti ad alto rischio e quelle di prevenzione secondaria. Le prime sono dirette agli individui sani con distribuzione del livello di rischio nella fascia più elevata, mentre le seconde si rivolgono ai pazienti con danno d'organo o patologia cardiovascolare conclamati. Per prevenire un solo evento cardiovascolare occorre intervenire su una molteplicità di soggetti senza che questi ne traggano alcun apparente beneficio (il *paradosso della prevenzione*). Inoltre, il numero dei soggetti su cui è necessario intervenire per evitare un solo evento varia a seconda delle popolazioni e delle categorie (ad esempio, le donne) in base alla prevalenza e distribuzione dei fattori di rischio e all'incidenza della patologia.

Aspetti pratici: questioni di politica sanitaria

La Quarta Task Force si schiera a favore ed approva interamente tutte quelle iniziative delle maggiori associazioni internazionali volte ad avviare l'implementazione di misure preventive a livello di popolazione, come la campagne antifumo promosse dal Framework Convention for Tobacco Control dell'OMS²⁴, la campagna UE sull'obesità²⁵, la Global Strategy dell'OMS sull'alimentazione, l'attività fisica e la promozione della salute²⁶ e la Dichiarazione di Osaka sulla Salute del Cuore, che possono essere così sintetizzate:

1. Accrescere la consapevolezza in ambito governativo sul fatto che l'agenda salute non è esclusivamente appannaggio dei Ministeri della Salute
2. Far sì che i medici e gli operatori sanitari contribuiscano alle attività di marketing relative all'agenda salute del cuore
3. Far sì che le scuole di formazione per gli operatori sanitari forniscano indicazioni sulle modalità di svolgimento di attività comunitarie, di marketing sociale e di perorazione
4. Far sì che i Ministeri e gli Assessorati della Salute, le organizzazioni non governative e le associazioni professionali sviluppino piani per propugnare, in ambito politico, la questione delle risorse per la salute del cuore
5. Far sì che l'OMS continui a rafforzare la capacità di promozione per la salute del cuore in tutte le sue regioni e fra gli stati membri

Allo stesso modo, nel giugno 2004 il Council on Employment, Social Policy, Health, and Consumer Affairs della UE e la Heart Health Conference della UE sfociata poi nella Dichiarazione di Lussemburgo del 29 giugno 2005 avevano definito gli elementi necessari al conseguimento della salute cardiovascolare:

- astenersi dal fumare,
- praticare un'attività fisica appropriata (almeno 30 minuti al giorno),
- adottare una corretta alimentazione,
- evitare il sovrappeso,
- mantenere la PA al di sotto di 140/90 mmHg,
- mantenere i livelli di colesterolo al di sotto di 5 mmol/l (~200 mg/dl).

La Quarta Task Force incoraggia gli operatori sanitari di tutti i paesi a prendere parte attiva nella pianificazione ed implementazione di questi programmi comunitari e di politica sanitaria a livello nazionale e internazionale.

La prevenzione nella pratica clinica

Non esistono evidenze a favore di uno screening di massa per l'identificazione dei primi stadi della CI o dell'ictus quale mezzo costo-efficace di prevenzione. L'identificazione opportunistica dei fattori di rischio biologici o degli stili di vita, al fine di individuare i soggetti ad alto rischio, richiede quanto segue:

- la disponibilità routinaria di sistemi di misurazione adeguati e precisi,
- consulenze e/o trattamenti in tempo reale,
- continuità assistenziale,
- accesso del paziente al trattamento, indipendentemente dal suo livello socio-economico.

I programmi di prevenzione secondaria della CI, soprattutto se comprendenti l'attività fisica, si sono dimostrati efficaci, anche se in misura limitata, nel migliorare i processi assistenziali, il numero di riospedalizzazioni, lo stato funzionale e la mortalità globale. Tuttavia, restano da definirne gli effetti su larga scala in termini di costo-efficacia^{27,28}.

Come valutare l'evidenza scientifica

Premesse scientifiche

La medicina basata sull'evidenza (EBM) è stata definita come l'integrazione della competenza clinica individuale con la migliore evidenza clinica disponibile derivante da una ricerca sistematica. Essa comporta la formulazione di domande appropriate, la ricerca delle migliori prove di efficacia, la valutazione critica delle stesse e loro applicabilità nel singolo caso e la verifica del processo²⁹. Malgrado lo sforzo formativo compiuto per oltre 10 anni, è raro per i clinici praticare l'EBM secondo le intenzioni dei formatori e molti considerano come il maggior problema quello di trovare le prove di efficacia³⁰.

Questo documento mira a fornire delle linee guida sotto gli auspici della Quarta Task Force Congiunta dell'ESC e di altre Società Europee sulla Prevenzione delle MCV. La Task Force si augura che queste linee guida siano quanto più possibile basate su prove di efficacia. Le buone linee guida rappresentano un importante strumento per migliorare i servizi assistenziali e gli esiti nei pazienti³¹. È stato dimostrato che le linee guida basate su evidenze attendibili hanno una maggiore probabilità di essere adottate³².

Qualità auspicabili delle linee guida cliniche

- Validità
- Riproducibilità
- Affidabilità
- Applicabilità clinica
- Flessibilità clinica
- Chiarezza
- Minuziosa documentazione delle prove di efficacia
- Pianificazione di una costante revisione delle linee guida
- Coinvolgimento dei gruppi strategici coinvolti dalle linee guida

Cosa sono le prove di efficacia ("evidenza")?

La valutazione degli interventi e delle metodologie diagnostiche si avvale dell'evidenza tratta da un'ampia gamma di fonti: esperienza, rassegne retrospettive, casi clinici, casistiche, comparazioni storiche e geografiche, studi di farmacovigilanza (e post-marketing), database farmacoepidemiologici, studi trasversali, caso-controllo e di coorte, trial controllati randomizzati e rassegne sistematiche di trial e studi osservazionali. Tradizionalmente si è proceduto alla classificazione gerarchica dell'evidenza quale metodo per l'assegnazione del grado di priorità delle raccomandazioni, ponendo di solito le rassegne sistematiche al primo livello ed i casi clinici all'ultimo. Tuttavia, tale approccio potrebbe rivelarsi fuorviante, in quanto la qualità dell'evidenza dipende in ultima istanza dalla domanda cui rispondere.

Ovviamente quesiti differenti necessitano di diversi metodi scientifici, così come può essere fuorviante basarsi su una unica fonte di evidenza. Questo è particolarmente vero per la prevenzione delle MCV. Le modifiche dello stile di vita, quali cessazione del fumo, esercizio e corretta alimentazione, sono più difficilmente riconducibili a trial controllati randomizzati in doppio cieco rispetto ai trattamenti farmacologici e promuovere una pedissequa osservanza della supremazia dei trial controllati randomizzati equivarrebbe a produrre delle linee guida in supporto di un eccessivo impiego dei farmaci. Le rassegne sistematiche ed i trial controllati randomizzati non costituiscono lo strumento più idoneo a identificare i rischi più rari di un trattamento. I casi clinici possono fornire il primo indizio sui possibili pericoli di uno specifico trattamento, ma se ne rende indispensabile la conferma con studi prospettici di sorveglianza di ampie dimensioni.

Classificazione dell'evidenza

Nell'utilizzare l'evidenza per fornire un orientamento o produrre raccomandazioni per la pratica clinica o la sanità pubblica, occorre fare una distinzione tra la *qualità dell'evidenza* (se è robusta, con bassa probabilità di errore, generalizzabile, ecc.) e la *forza della raccomandazione* sostenuta da prove di efficacia. Non tutte le evidenze di qualità elevata meritano una forte raccomandazione.

Gli organi preposti all'elaborazione delle linee guida hanno solitamente applicato un approccio basato sulla "gerarchia dell'evidenza", che richiede la formulazione di un giudizio esplicito sulla qualità dell'evidenza (ad esempio, completezza, potenziale possibilità di errore, appropriatezza degli esiti valutati, ecc.). Al fine di suggerire un orientamento clinico, devono essere presi in considerazione in maniera critica tanto i benefici quanto i rischi di ogni intervento. Se da un lato questo approccio garantisce la trasparenza, dall'altro presenta degli svantaggi, come descritto in precedenza. Inoltre, si sono verificate anche delle difficoltà nell'implementazione delle raccomandazioni ripartite in classi. Ad esempio, nel mettere in pratica una linea guida, alcune raccomandazioni fondamentali per il miglioramento globale dell'assistenza potrebbero essere suffragate da un'evidenza limitata se non debole. Se fossero state attuate solamente le raccomandazioni di classe elevata a causa dell'indisponibilità di risorse, gli elementi essenziali della linea guida sarebbero stati trascurati. Di conseguenza, l'interesse è rivolto ad elaborare un sistema che preservi la trasparenza, ma eviti distorsioni nell'implementazione.

L'OMS ha istituito un gruppo di lavoro, denominato GRADE, per sviluppare tale sistema. L'evidenza viene classificata sulla base dei risultati disponibili attinenti ad uno specifico quesito clinico, valutando negli studi i seguenti quattro fattori: disegno, qualità, coerenza dei risultati e applicabilità diretta (generalizzabilità).

In base al punteggio attribuito a ciascuno di questi fattori, la qualità dell'evidenza viene classificata in alta, moderata, bassa e molto bassa³³. Tale sistema non è in grado di contrastare i problemi di implementazione discussi sopra, ma fornisce un giudizio chiaro sui benefici e sui rischi di un determinato intervento, garantendo un metodo trasparente per definire le priorità degli interventi da realizzare. Con il tempo è probabile che diventi uno strumento sempre più diffuso per l'elaborazione di direttive cliniche.

Problemi relativi alle evidenze e alle direttive

Abbiamo cercato di indicare l'evidenza più appropriata per corroborare ciascuna raccomandazione. Nel caso dei programmi di prevenzione diretti alla popolazione, i risultati di studi epidemiologici osservazionali rappresentano un importante punto di partenza nella valutazione della causalità. Alcuni comportamenti, quali cessazione del fumo ed attività fisica, sono meno riconducibili a trial controllati randomizzati rispetto ai trattamenti farmacologici. Ovviamente, è preferibile fare riferimento alle rassegne sistematiche di studi osservazionali piuttosto che ad un singolo studio osservazionale. Tuttavia è importante essere consapevoli che la maggiore accuratezza derivante dal raggruppamento statistico dei dati potrebbe risultare spuria, qualora il controllo per i fattori confondenti e per altre condizioni distorsive (*bias*), fosse carente nei singoli studi considerati³⁴.

In epidemiologia una crescente preoccupazione è che, per alcune associazioni, la causalità è stata erroneamente attribuita, come ad esempio nel caso delle vitamine antiossidanti che sono risultate avere un moderato effetto protettivo in alcuni studi osservazionali, ma si sono dimostrate addirittura potenzialmente dannose in alcuni trial controllati randomizzati^{35,36}. Un'ulteriore fonte di preoccupazione deriva dal tipo di evidenze disponibili, poiché la maggior parte di queste riguarda i trattamenti farmacologici piuttosto che gli interventi sullo stile di vita o il miglioramento del sistema sanitario.

Nell'analizzare gli effetti degli interventi di prevenzione, è stata data priorità alle rassegne sistematiche della Cochrane, che sono condotte secondo standard rigorosi e vengono aggiornate periodicamente. Laddove disponibili, sono state utilizzate anche altre rassegne sistematiche, mentre sono stati citati singoli trial unicamente in relazione a particolari tematiche di interesse o quando di dimensioni tali da fornire una chiara risposta al quesito clinico. Sono stati segnalati i casi in cui l'evidenza è stata ritenuta limitata.

Nell'analizzare l'entità degli effetti, non è stato utilizzato il numero di pazienti da trattare per evitare un evento, poiché questo presenta una serie di problematiche³⁷ soprattutto nel campo della cardiologia preventiva, dove l'incidenza delle MCV differisce in modo sostanziale tra i vari paesi europei. Infatti, sarebbe stato

necessario disporre di un numero di pazienti da trattare per i paesi a basso, medio e alto rischio, nonché per i differenti gruppi di età e per entrambi i sessi. Solitamente, considerato che la maggior parte dei trattamenti determina il medesimo beneficio relativo a differenti livelli di rischio, le riduzioni del rischio relativo osservate nei pazienti in trattamento risultano estendibili all'intera popolazione europea, a tutti i gruppi di età e ad ambedue i sessi.

Aspetti pratici

In questo documento è stato seguito un approccio basato sull'evidenza, facendo chiarezza sui seguenti interrogativi:

- quali sono le prove che specifici fattori di rischio causano le MCV?
- quali sono le prove che questi fattori di rischio hanno un'importanza diversa nei soggetti con o senza MCV accertate?
- quali sono le prove che gli interventi di popolazione inducano una riduzione dei fattori di rischio e degli esiti cardiovascolari?
- quali sono le prove che gli interventi nei singoli individui inducano una riduzione dei fattori di rischio e degli esiti cardiovascolari?

Per fornire una risposta a ciascuno di questi interrogativi, è stata esaminata in maniera sistematica e critica la letteratura di riferimento. Permangono delle difficoltà relative all'attuale sistema gerarchico di classificazione adottato dall'ESC. Esso tende a favorire i trattamenti farmacologici rispetto alle principali misure sullo stile di vita, dato che queste ultime risultano meno riconducibili a trial controllati randomizzati in doppio cieco. Per queste ragioni, dopo averne discusso a lungo, la Task Force ha deciso di non riportare la tabella con i livelli di raccomandazione che aveva predisposto, tuttavia, come già riferito in precedenza, l'argomento dovrà essere approfondito.

Sono stati compiuti degli sforzi per sviluppare le linee guida con la collaborazione delle varie società partecipanti. Le precedenti linee guida sono state valutate mediante le indagini EUROASPIRE I e II^{38,39}.

Priorità, stima del rischio globale e obiettivi

Introduzione

Fin da principio è stato sottolineato che queste linee guida non costituiscono delle norme didattiche, ma devono essere interpretate nel contesto delle conoscenze e del giudizio propri di ciascun medico, nell'ottica del paziente, delle condizioni e fattibilità locali e alla luce dei nuovi dati che si rendono disponibili. Si incoraggia vivamente l'elaborazione di linee guida nazionali con obiettivi, priorità e strategie di implementazione che soddisfino le esigenze locali sia in termini sanitari che economici.

Le priorità riportate vogliono essere di aiuto ai medici nei loro rapporti con i loro assistiti, partendo dal presupposto che i soggetti a rischio più elevato sono quelli che possono trarre maggiori benefici dal trattamento dei fattori di rischio. Come sottolineato altrove, per quanto questi soggetti traggano maggiori benefici, la maggior parte dei decessi di una comunità si verificano nei soggetti con livelli inferiori di rischio per il semplice fatto di essere più numerosi rispetto a quelli a rischio elevato, i quali, paradossalmente, sviluppano un minor numero di eventi in termini assoluti – il paradosso di Rose⁴⁰. Pertanto, la strategia per i soggetti ad alto rischio deve essere integrata da misure di sanità pubblica, per ridurre, per quanto possibile, i livelli di popolazione dei fattori di rischio cardiovascolare e incoraggiare uno stile di vita sano.

L'incoraggiamento alla stima del rischio globale quale strumento essenziale per orientare il trattamento ha rappresentato una pietra miliare delle linee guida sin dalla loro prima edizione (1994)¹; questo perché il medico cura le persone (e non i singoli fattori di rischio), il cui rischio cardiovascolare è generalmente il risultato dell'effetto combinato di diversi fattori di rischio che possono interagire, talvolta con effetto moltiplicativo.

Sebbene spesso i medici richiedano l'indicazione di valori soglia ai quali attenersi per avviare un intervento preventivo, questo risulta problematico, poiché il rischio si configura come un *continuum* e non esiste alcun valore specifico che determini, ad esempio, quando un farmaco sia automaticamente indicato. Questo aspetto viene qui trattato in maniera più approfondita, in quanto costituisce parte integrante delle raccomandazioni per i soggetti giovani a rischio assoluto basso ma con elevato rischio relativo e per il fatto che la popolazione anziana sarebbe ad elevato rischio di mortalità e potrebbe essere sottoposta in maniera eccessiva a trattamento farmacologico.

Gli obiettivi generali della prevenzione cardiovascolare sono di ridurre la mortalità e la morbosità dei soggetti con rischio assoluto elevato e di assistere quelli con rischio assoluto basso affinché, mediante l'adozione di uno stile di vita sano, permangano in tale situazione. In questo caso, le carte del rischio si rivelano utili – ad esempio, se è difficile mantenere la PA sotto pieno controllo, una diminuzione del rischio globale può essere ugualmente conseguita smettendo di fumare o magari riducendo ulteriormente i livelli di colesterolo. Sebbene i valori soglia di rischio cardiovascolare globale riportati in queste linee guida siano arbitrari, la definizione di valori da raggiungere (*target*) per i singoli fattori di rischio risulta ancora più complessa, in quanto saranno sempre oggetto di discussione, non sempre sono perseguibili e, soprattutto, perché sembrano favorire un approccio preventivo monofattoriale. Ciononostante, data la richiesta da parte dei medici di una direttiva, si è tentato di definire dei livelli desiderabili per i singoli fattori di rischio nell'ambito di specifici obiettivi.

Priorità

I soggetti a rischio più elevato traggono maggiori benefici dagli interventi di prevenzione e questo comporta le seguenti priorità:

Quali sono le priorità per la prevenzione delle MCV nella pratica clinica?

1. Pazienti con MCV clinicamente nota
2. Soggetti asintomatici ad elevato rischio di sviluppare MCV a causa di:
 - 2.1 Fattori di rischio multipli che determinano un aumento del rischio cardiovascolare globale (rischio di mortalità per MCV a 10 anni $\geq 5\%$ *)
 - 2.2 Diabete di tipo 2 e di tipo 1 associato a microalbuminuria
 - 2.3 Livelli notevolmente più elevati dei singoli fattori di rischio, specie se associati a danno d'organo
3. Parenti stretti di pazienti con insorgenza precoce di MCV o di soggetti a rischio particolarmente elevato

Quali sono gli obiettivi della prevenzione delle MCV?

1. Assistere i soggetti a basso rischio cardiovascolare affinché permangano in questa situazione per tutta la vita ed aiutare quelli a rischio cardiovascolare globale elevato a conseguire una riduzione del rischio.
2. Ottenere le stesse caratteristiche delle persone che tendono a mantenersi in buona salute:
 - 2.1 Non fumare
 - 2.2 Scegliere cibi sani
 - 2.3 Attività fisica: 30 min di attività fisica moderata al giorno
 - 2.4 IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$ evitando l'obesità centrale
 - 2.5 PA $< 140/90 \text{ mmHg}$
 - 2.6 Colesterolo totale $< 5 \text{ mmol/l}$ ($\sim 190 \text{ mg/dl}$)
 - 2.7 Colesterolo LDL $< 3 \text{ mmol/l}$ ($\sim 115 \text{ mg/dl}$)
 - 2.8 Glicemia $< 6 \text{ mmol/l}$ ($\sim 110 \text{ mg/dl}$).
3. Conseguire un controllo più rigoroso dei fattori di rischio nei soggetti ad alto rischio, specie in quelli con MCV accertata o diabetici:
 - 3.1 PA $< 130/80 \text{ mmHg}$ se fattibile
 - 3.2 Colesterolo totale $< 4.5 \text{ mmol/l}$ ($\sim 175 \text{ mg/dl}$) o in alternativa $< 4 \text{ mmol/l}$ ($\sim 155 \text{ mg/dl}$) se fattibile
 - 3.3 Colesterolo LDL $< 2.5 \text{ mmol/l}$ ($\sim 100 \text{ mg/dl}$) o in alternativa $< 2 \text{ mmol/l}$ ($\sim 80 \text{ mg/dl}$) se fattibile
 - 3.4 Glicemia a digiuno $< 6 \text{ mmol/l}$ ($\sim 110 \text{ mg/dl}$) e $\text{HbA}_{1c} < 6.5\%$ se fattibile
4. Prendere in considerazione la terapia farmacologica cardioprotettiva nei soggetti ad alto rischio, specie in quelli con MCV clinicamente nota

In generale, un individuo di età media con un rischio di mortalità cardiovascolare a 10 anni $\geq 5\%$ * viene considerato ad alto rischio. Sulla base dei dati del FINRISK MONICA (che contribuiscono in maniera sostanziale alle carte SCORE relative alla popolazione ad alto ri-

* *nota dei Revisori*: si ricorda che ogniqualvolta si cita la carta SCORE i medici italiani devono far riferimento alla carta CUORE presentata nell'editoriale di accompagnamento; l'alto rischio SCORE ($\geq 5\%$) corrisponde all'alto rischio CUORE ($\geq 20\%$).

Tabella 2. Impatto dell'associazione dei fattori di rischio sul rischio.

Sesso	Età (anni)	Colesterolo (mmol/l)	Pressione arteriosa (mmHg)	Fumatore	Rischio (%)
F	60	8	120	No	2
F	60	7	140	Sì	5
M	60	6	160	No	8
M	60	5	180	Sì	21

schio), il corrispondente rischio cardiovascolare globale (fatale + non fatale) è del 10% circa – superiore nella popolazione maschile giovane e inferiore nelle donne e negli anziani. La probabilità che la terapia farmacologica sia necessaria in aggiunta allo stile di vita è maggiore con l'aumentare del rischio.

Stima del rischio globale

Nell'ambito di queste linee guida, il rischio cardiovascolare globale si riferisce alla probabilità di un individuo di subire un evento cardiovascolare di natura aterosclerotica in un determinato periodo di tempo.

La Tabella 2 e la Figura 1 evidenziano l'importanza di una stima del rischio globale prima che venga intrapresa qualsiasi decisione terapeutica. La Figura 1 mostra come l'impatto dei livelli lipidici sul rischio sia limitato in quelle donne altrimenti a basso rischio, e come l'effetto protettivo del sesso femminile venga meno per la presenza combinata di abitudine al fumo e lieve ipertensione. La Tabella 2 mostra come una donna con colesterolemia totale di 8 mmol/l (309 mg/dl) possa

presentare un rischio 10 volte più basso di un soggetto con colesterolemia totale di 5 mmol/l (193 mg/dl) ma di sesso maschile, iperteso e fumatore. I dati derivanti dai trial farmacologici randomizzati che hanno valutato i singoli fattori di rischio non sono sufficienti per analizzare esaurientemente il problema. Se da un lato studi come l'EUROASPIRE^{38,39} riportano un trattamento inadeguato dei fattori di rischio nei soggetti a rischio molto elevato, dall'altro è verosimile che, nei soggetti a basso rischio senza eventi pregressi, esista la possibilità di un ricorso eccessivo alla terapia farmacologica, conseguenza di un'impropria applicazione dei risultati dei trial condotti su pazienti, invece, per lo più ad alto rischio. Complessivamente, le donne così come i soggetti giovani e anziani non sono adeguatamente rappresentati nei classici trial farmacologici sui quali fino ad oggi si sono basate le linee guida.

Affinché queste considerazioni abbiano un impatto sulla pratica clinica, è necessario che i medici siano in grado di valutare prontamente il rischio con un'accuratezza tale da poter prendere ragionevoli decisioni gestionali.

Come valutare il rischio*

**Come valutare il rischio di MCV
in modo semplice e veloce**

- I pazienti con:
 - MCV accertata
 - diabete di tipo 2 o di tipo 1 associato a microalbuminuria
 - livelli molto elevati dei singoli fattori di rischio sono già ad aumentato rischio di MCV e devono essere sottoposti a trattamento di tutti i fattori di rischio
- negli altri casi, si possono utilizzare le carte del rischio SCORE per stimare il rischio globale – questo è di estrema importanza perché molti soggetti possono presentare livelli di alcuni fattori di rischio solo lievemente aumentati ma che, se associati, possono generare un rischio cardiovascolare globale inaspettatamente elevato*

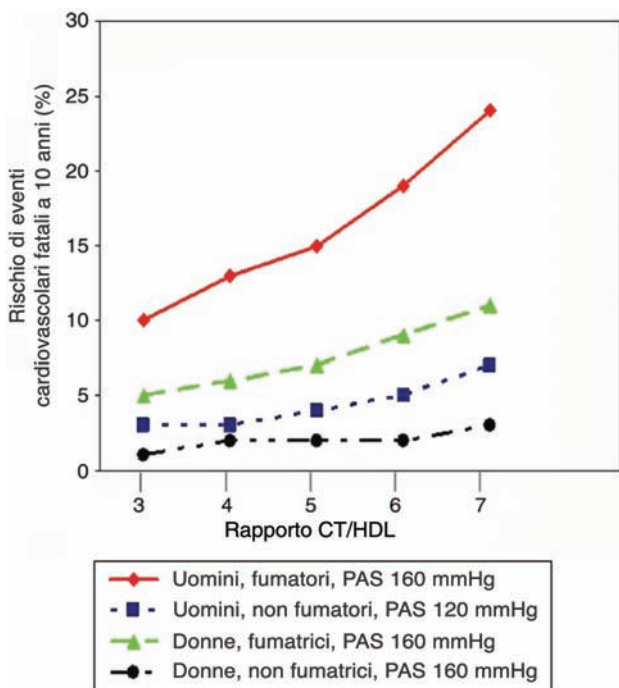


Figura 1. Correlazione tra il rapporto colesterolo totale (CT)/colesterolo HDL e gli eventi cardiovascolari fatali a 10 anni in uomini e donne di 60 anni con e senza fattori di rischio, basata su una funzione del rischio tratta dal progetto SCORE. PAS = pressione arteriosa sistolica.

La necessità di poter valutare il rischio globale in modo semplice e veloce ha portato alla realizzazione della carta del rischio utilizzata nelle linee guida del

* nota dei Revisori: si ricorda che ogniqualvolta si cita la carta SCORE i medici italiani devono far riferimento alla carta CUORE presentata nell'editoriale di accompagnamento; l'alto rischio SCORE (≥5%) corrisponde all'alto rischio CUORE (≥20%).

1994 e 1998^{1,2,41}. Questa carta presentava alcuni problemi: a) era tratta dai dati americani dello studio Framingham e la sua applicabilità alla popolazione europea era discutibile; b) il dataset utilizzato era piuttosto esiguo; c) la definizione degli eventi coronarici non fatali differiva da quella impiegata negli altri studi con conseguenti difficoltà di validazione della carta; d) non consentiva la stima del rischio di altre manifestazioni di natura aterosclerotica, quali ictus o aneurisma dell'aorta addominale.

Le linee guida del 2003³ hanno adottato un nuovo sistema per la valutazione del rischio denominato SCORE⁴², basato sui dati tratti da 12 studi di coorte europei e comprendente 205 178 pazienti esaminati alla linea base tra il 1970 e il 1988, con un follow-up di 2.7 milioni di anni e 7934 casi di mortalità cardiovascolare.

Le carte del rischio come quelle SCORE hanno lo scopo di facilitare la stima del rischio nei soggetti apparentemente sani. I pazienti con pregressi eventi clinici, quali sindrome coronarica acuta o ictus, affetti da diabete di tipo 2 o di tipo 1 associato a microalbuminuria o, ancora, con livelli marcatamente elevati di un singolo fattore di rischio sono già di per sé ad aumentato rischio e automaticamente avviati a valutazione e trattamento intensivo dei fattori di rischio.

Il sistema SCORE si discosta dai precedenti modelli di stima del rischio ed è stato in parte modificato per queste linee guida:

- il sistema SCORE consente di valutare il rischio a 10 anni di un primo evento aterosclerotico fatale, sia esso un arresto cardiaco, un ictus, un aneurisma aortico, o altro e comprende tutti i codici ICD (Classificazione Internazionale delle Malattie) potenzialmente riconducibili ad aterosclerosi. La maggior parte degli altri sistemi è in grado di stimare unicamente il rischio di CI;
- la scelta della mortalità cardiovascolare invece che degli eventi totali (fatali e non fatali) è stata intenzionale anche se non apprezzata da tutti. L'incidenza degli eventi non fatali è estremamente dipendente dalle definizioni e dai metodi di accertamento utilizzati. Da quando sono state assemblate le coorti SCORE si sono verificati sbalorditivi cambiamenti tanto nei test diagnostici quanto nelle terapie. Inoltre va sottolineato che l'uso della mortalità consente la ricalibrazione per tener conto degli andamenti temporali della mortalità cardiovascolare. Qualsiasi sistema di valutazione del rischio tenderà ad una sovrastima nei paesi dove la mortalità si è ridotta e, viceversa, ad una sottostima in quelli in cui la mortalità è aumentata. Una ricalibrazione che tenga conto dei cambiamenti temporali può essere effettuata solo nel caso siano disponibili dati aggiornati e di buona qualità sulla mortalità e prevalenza dei fattori di rischio. La qualità dei dati non consente questo procedimento per gli eventi non fatali. Per questi motivi sono state elaborate le carte relative alla mortalità cardiovascolare, e in effet-

ti sono state ricalibrate per alcuni paesi europei. Carte specifiche sono disponibili per il Belgio, la Germania, la Grecia, l'Olanda, la Polonia, la Spagna e la Svezia. Resta comunque indispensabile affrontare il tema del rischio totale (eventi fatali e non fatali).

Nelle linee guida del 2003³ un rischio di mortalità cardiovascolare a 10 anni $\geq 5\%$ è stato arbitrariamente definito come alto rischio. Ciò tuttavia implica una probabilità del 95% di non incorrere in un evento cardiovascolare fatale nei 10 anni successivi, un dato questo che ha poche probabilità di generare timori quando si danno raccomandazioni al paziente. La nuova definizione adottata in queste linee guida del 2007 considera un individuo con un rischio di mortalità cardiovascolare a 10 anni $\geq 5\%$ ad *aumentato rischio*. Ovviamente il rischio cumulativo degli eventi fatali e non fatali è più elevato ed i medici vorrebbero che questo venisse quantificato. La maggior parte degli elementi costitutivi le carte SCORE per i paesi ad alto rischio derivano dal modello FINRISK, che racchiude dati sugli eventi non fatali definiti secondo i criteri del progetto MONICA⁴³. Se si calcola l'incidenza degli eventi totali del FINRISK, al livello in cui (5%) occorre intensificare l'attività di controllo del rischio, il rischio di eventi totali risulta del 10%, maggiore (15%) nella popolazione maschile più giovane e leggermente inferiore nelle donne. Il moltiplicatore per convertire la mortalità cardiovascolare in eventi totali è ridotto anche negli anziani, probabilmente in ragione dell'elevata probabilità di un primo evento fatale.

Come riportato nell'Introduzione, spesso i medici richiedono l'indicazione di valori soglia ai quali attenersi per avviare alcune misure preventive, ma ciò sarebbe problematico perché il rischio si configura come un *continuum* e non esistono specifici limiti oltre i quali, per esempio, deve essere automaticamente prescritto un determinato farmaco. Una particolare difficoltà riguarda i soggetti giovani con elevati livelli di fattori di rischio – un rischio assoluto basso può nascondere un rischio relativo molto alto. Nelle linee guida del 2003³, è stato indicato di proiettare il rischio all'età di 60 anni per mettere in evidenza che, in assenza di azioni preventive, si sarebbe assistito ad un incremento del rischio assoluto. Ciò non significava che i soggetti giovani dovessero necessariamente essere trattati come se avessero 60 anni, ma un'interpretazione letterale di questa raccomandazione potrebbe condurre ad un uso eccessivo del trattamento farmacologico in tale categoria di individui. Questa parte del testo è stata quindi riformulata ed è stata aggiunta una carta per il rischio relativo che mostra come, soprattutto nei soggetti giovani, le modifiche dello stile di vita siano in grado non solo di ridurre in modo considerevole il rischio, ma anche di ridurre l'aumento del rischio che si verifica con l'invecchiamento.

- Un altro problema riguarda i soggetti anziani. In alcune fasce di età la grande maggioranza, specie

se di sesso maschile, presenta un rischio stimato di mortalità cardiovascolare oltre il valore soglia del 5-10% sulla base unicamente dell'età (e del sesso) anche quando i livelli degli altri fattori di rischio cardiovascolare sono relativamente bassi. Questo riscontro potrebbe condurre ad un eccessivo impiego della terapia farmacologica in questa categoria di pazienti. Gli interventi farmacologici di prevenzione nell'anziano dovrebbero essere basati sull'evidenza, salvo diversamente indicato.

- Come nella precedente edizione, vengono riportate le carte relative sia alla colesterolemia totale che al rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL. Per quanto sorprendentemente simili, ad un'analisi successiva del database SCORE (dati non pubblicati) è emerso che il colesterolo HDL, se introdotto come variabile indipendente, contribuisce in modo rilevante alla predittività del rischio.
- I limiti di una carta stampata rendono problematico esaminare l'impatto dei fattori di rischio aggiuntivi, quali colesterolo HDL, peso corporeo, familiarità, nonché nuovi marcatori di rischio. La versione elettronica interattiva del sistema SCORE, l'HeartScore (disponibile sul sito web www.escardio.org) presenta minori limitazioni rispetto alla versione a stampa; consiste in una duplicazione del modello SCORE in formato elettronico che viene utilizzata per accogliere i risultati delle nuove analisi SCORE, ad esempio quelle relative al colesterolo HDL, subito dopo la loro verifica e validazione. Occorre sottolineare, tuttavia, che, per quanto siano stati identificati numerosi altri fattori di rischio oltre ai pochi inseriti nelle funzioni di rischio disponibili (come la PCR e l'omocisteinemia), il loro contributo alla stima del rischio cardiovascolare assoluto del singolo paziente (in aggiunta ai fattori di rischio noti) è per lo più modesto.
- È stato nuovamente analizzato l'impatto del diabete autoriferito. Pur con delle eterogeneità tra le varie coorti, nel complesso l'influenza del diabete sul rischio è risultata superiore rispetto ai sistemi di stima del rischio basati sullo studio Framingham, con un rischio relativo di 5 per le donne e di 3 per gli uomini.

Alcuni vantaggi derivanti dall'utilizzo della carta del rischio SCORE sono sintetizzati nel riquadro successivo.

Le carte del rischio SCORE sono mostrate nelle Figure 2-6, compresa la carta per il rischio relativo.

La carta per il rischio relativo riportata nella Figura 6 è utile per spiegare ad un giovane individuo come, pur presentando un rischio assoluto basso, questo possa ugualmente essere 10-12 volte superiore di quello di un soggetto di pari età con bassi livelli di fattori di rischio.

Conclusioni

Le **priorità** definite in questa sezione sono per uso clinico e riflettono il fatto che i soggetti ad elevato rischio

Vantaggi della carta del rischio SCORE

- Strumento intuitivo e facile da usare
- Prende in considerazione la natura multifattoriale delle MCV
- Fornisce la stima del rischio di tutte le MCV aterosclerotiche, non solo di quelle coronariche
- Consente una gestione flessibile – nell'impossibilità di conseguire livelli ottimali di un fattore di rischio, si può ottenere una diminuzione del rischio globale mediante una riduzione degli altri fattori di rischio
- Consente una valutazione maggiormente obiettiva del rischio nel tempo
- Definisce un linguaggio comune sul rischio per la comunità medica
- Mostra l'andamento incrementale del rischio con l'avanzare dell'età
- La nuova carta per il rischio relativo aiuta a chiarire come un soggetto giovane con rischio assoluto basso possa presentare un rischio relativo notevolmente elevato e potenzialmente riducibile

Come si utilizzano le carte SCORE per valutare il rischio cardiovascolare globale nei soggetti asintomatici?

1. La carta per il basso rischio deve essere usata in Belgio, Francia, Grecia, Italia*, Lussemburgo, Spagna, Svizzera e Portogallo; la carta per l'alto rischio deve essere usata nei restanti paesi europei. Per il Belgio, Germania, Grecia, Olanda, Polonia, Spagna e Svezia sono oggi disponibili delle carte aggiornate e ricalibrate
2. Trovare il riquadro più vicino all'età e ai valori di colesterolemia e PA, tenendo presente che il rischio aumenta con il passaggio alla categoria di rischio successiva
3. Verificare i punti chiave
4. Definire il rischio assoluto a 10 anni per gli eventi cardiovascolari fatali

È da notare che, in un soggetto giovane, un rischio assoluto basso può nascondere un rischio relativo molto alto, condizione questa che può essere facilmente illustrata utilizzando la carta per il rischio relativo. Con l'invecchiamento, un rischio relativo alto si trasformerà in un rischio assoluto alto. Raccomandazioni più incisive sullo stile di vita sono necessarie per tali persone.

di sviluppare MCV sono quelli che traggono maggiori benefici dagli interventi di prevenzione. Questo approccio deve essere complementare alle iniziative di sanità pubblica volte a ridurre i livelli dei fattori di rischio nella comunità e a promuovere uno stile di vita sano.

La stima del **rischio globale** rimane un punto critico di queste linee guida. Il sistema SCORE è stato aggiornato con una stima sia del rischio cardiovascolare globale che del rischio di mortalità per MCV. Sono state fornite informazioni aggiuntive sul diabete.

* *nota dei Revisori*: i medici italiani devono far riferimento alla carta CUORE presentata nell'editoriale di accompagnamento.

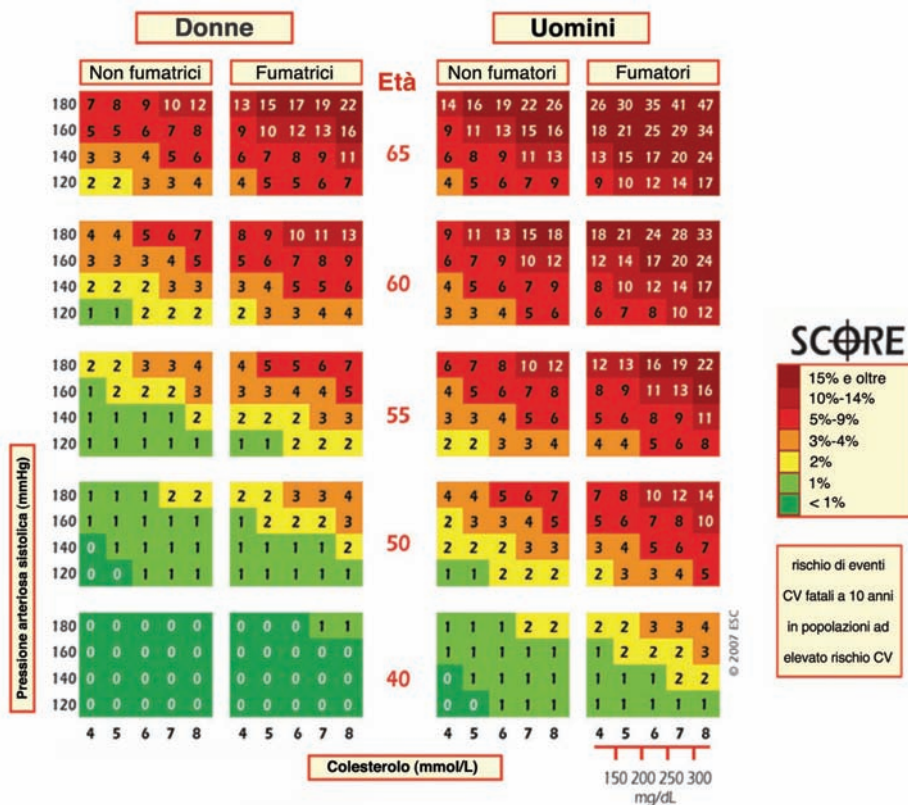


Figura 2. Carta SCORE: rischio di eventi cardiovascolari fatali a 10 anni nelle popolazioni ad elevato rischio cardiovascolare sulla base dei seguenti fattori di rischio: età, sesso, abitudine al fumo, pressione arteriosa sistolica e colesterolemia totale. © Società Europea di Cardiologia.

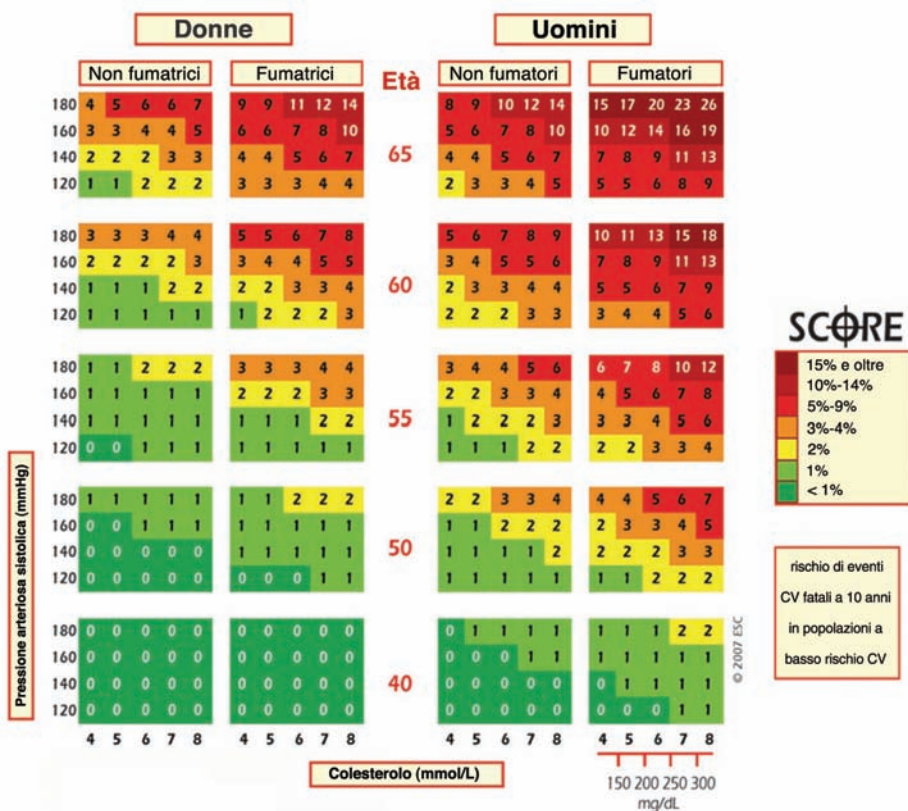


Figura 3. Carta SCORE: rischio di eventi cardiovascolari fatali a 10 anni nelle popolazioni a basso rischio cardiovascolare sulla base dei seguenti fattori di rischio: età, sesso, abitudine al fumo, pressione arteriosa sistolica e colesterolemia totale. © Società Europea di Cardiologia.

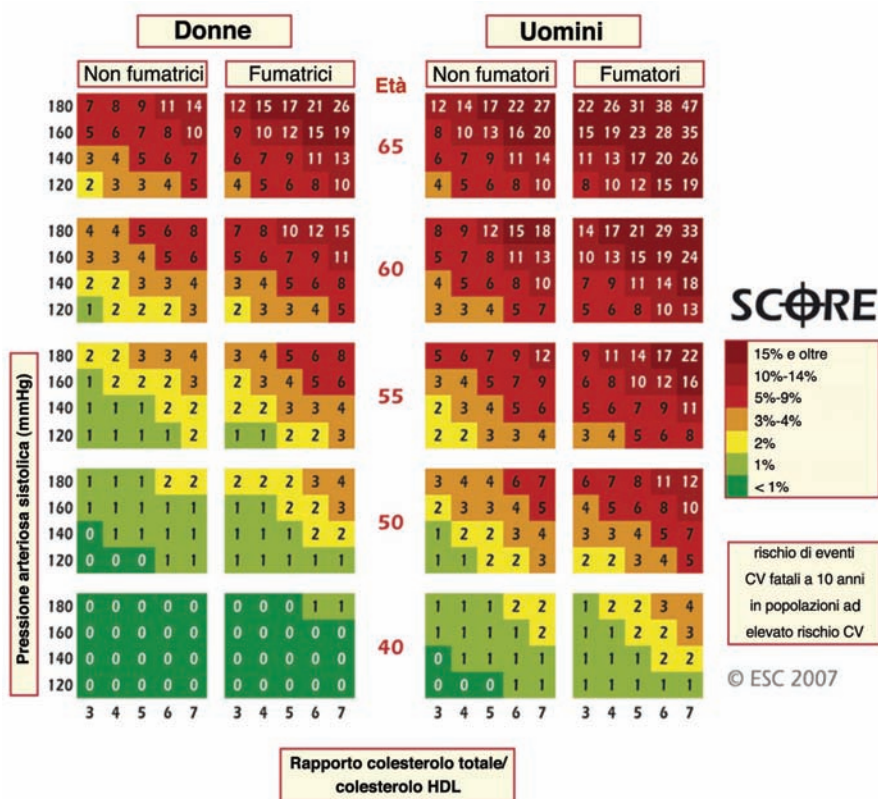


Figura 4. Carta SCORE: rischio di eventi cardiovascolari fatali a 10 anni nelle popolazioni ad elevato rischio cardiovascolare sulla base dei seguenti fattori di rischio: età, sesso, abitudine al fumo, pressione arteriosa sistolica e rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL. © Società Europea di Cardiologia.

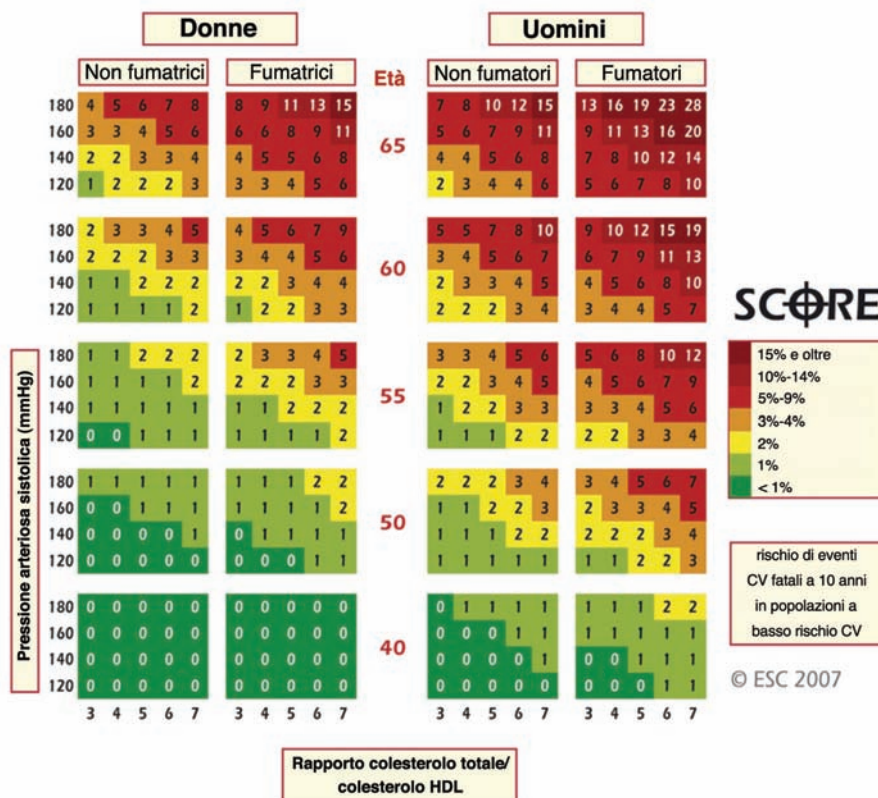


Figura 5. Carta SCORE: rischio di eventi cardiovascolari fatali a 10 anni nelle popolazioni a basso rischio cardiovascolare sulla base dei seguenti fattori di rischio: età, sesso, abitudine al fumo, pressione arteriosa sistolica e rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL. © Società Europea di Cardiologia.

**Stima del rischio mediante il sistema SCORE:
i punti chiave**

- Le carte devono essere utilizzate in base alle conoscenze e al giudizio propri di ciascun medico, specie per quanto attiene alle peculiarità locali
- Come è tipico di ogni sistema di valutazione del rischio, questo risulterà sovrastimato in quei paesi nei quali si registra una riduzione della mortalità cardiovascolare e sottostimato nel caso di un aumento della stessa
- A qualsiasi livello di età, il rischio risulta più basso nelle donne rispetto agli uomini, cosa che ingenera confusione dato che sostanzialmente la mortalità cardiovascolare nelle donne è superiore rispetto a quella degli uomini. L'analisi delle carte mostra che il rischio delle donne è semplicemente differito di 10 anni
- Il rischio potrebbe essere superiore a quello indicato nella carta nelle seguenti categorie di soggetti:
 - sedentari od obesi, in particolare quelli con obesità centrale
 - con pesante anamnesi familiare di MCV precoci appartenenti alle classi meno abbienti o socialmente deprivati
 - diabetici – il rischio può essere più elevato di 5 e 3 volte, rispettivamente, nelle donne e negli uomini affetti da diabete rispetto ai soggetti senza tale patologia
 - con ridotto colesterolo HDL o elevati trigliceridi
 - asintomatici con evidenza di aterosclerosi pre-clinica, ad esempio con ridotto indice caviglia-braccio o ai test di imaging come l'ultrasonografia carotidea e la tomografia computerizzata (TC)

trattamento del rischio globale piuttosto che dei singoli fattori di rischio.

Le priorità, la stima del rischio e la definizione degli obiettivi sono l'espressione del tentativo di rendere semplici e comprensibili le questioni complesse, che sono esposte alla critica per la loro estrema semplicità. Al di là di tutto, devono essere interpretate in base alla profonda conoscenza che ciascun medico ha dei propri pazienti e in base all'orientamento e alle situazioni locali.

Le raccomandazioni sono sintetizzate nella Flow Chart di pag. 28.

Principi di modifica del comportamento e gestione dei fattori di rischio comportamentali

Premesse scientifiche

I medici e gli operatori sanitari impegnati nell'assistenza primaria e ambulatoriale sono nella posizione ideale per contribuire in modo significativo al miglioramento della prevenzione e del trattamento delle MCV. Nel complesso, i medici vengono considerati dalla popolazione generale come la fonte di informazione più affidabile e attendibile per quanto riguarda la salute e dalla quale trarre consigli. Generalmente i pazienti desiderano essere informati il più possibile dai loro medici e spesso preferiscono la loro assistenza, piuttosto che seguire programmi appositi altrove, per modificare i propri comportamenti (abitudine al fumo, alimentazione e dieta, attività fisica).

Il rapporto medico/fornitore di assistenza-paziente quale strumento di modifica del comportamento

Un rapporto medico-paziente amichevole e positivo costituisce un valido strumento per accrescere la capacità del paziente di fronteggiare lo stress e la malattia come anche di aumentare la sua aderenza alle modifiche dello stile di vita ed alla terapia.

Il supporto sociale offerto dai fornitori di assistenza (caregiver), inclusi i medici, e il condividere le decisioni aiutano il paziente a mantenere abitudini salutari e ad osservare i consigli del medico.

Nel caso di una precedente esperienza negativa e infruttuosa nel tentativo di modificare un determinato comportamento, spesso si assiste ad una diminuzione del livello di autoefficacia, che sfocia frequentemente in un altro insuccesso. Un passo fondamentale verso il ritorno alla positività consiste nel definire obiettivi realistici che, unitamente all'automonitoraggio del comportamento da modificare, costituiscono il mezzo migliore per raggiungere il risultato desiderato. Questo a sua volta determinerà un aumento dell'autoefficacia che consentirà di definire nuovi obiettivi. Riuscire a fare piccoli e costanti passi avanti rappresenta uno dei punti chiave nella modifica del comportamento a lungo termine.

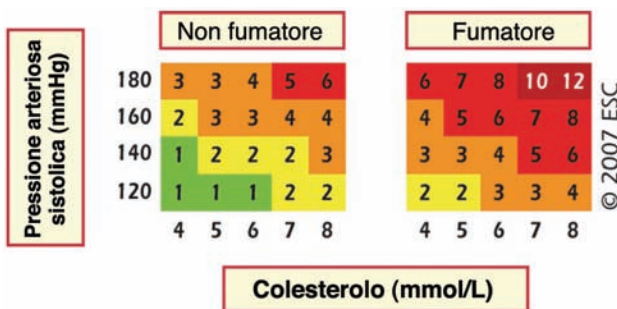
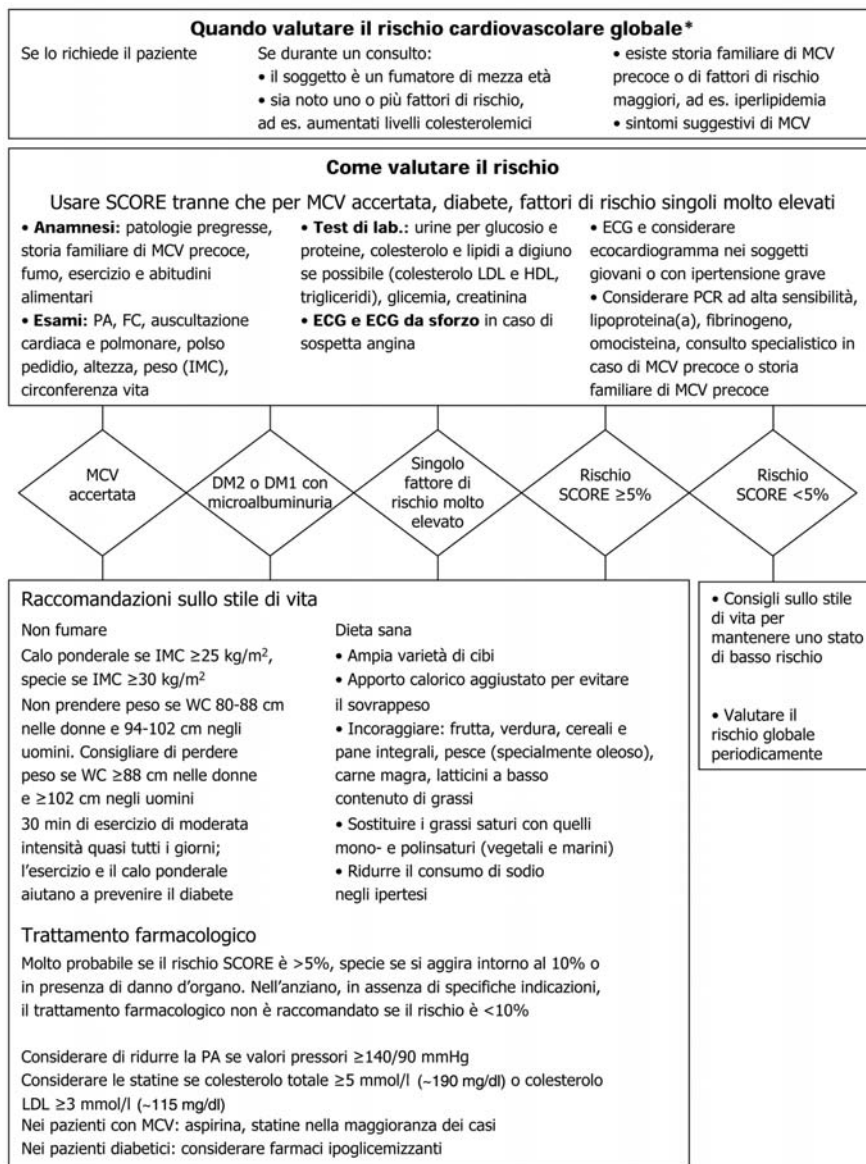


Figura 6. Carta per il rischio relativo. © Società Europea di Cardiologia.

Sono state altresì riportate informazioni sul rischio relativo e assoluto al fine di facilitare le raccomandazioni per i soggetti giovani il cui ridotto rischio assoluto potrebbe nascondere un rischio correlato all'invecchiamento potenzialmente elevato anche se modificabile.

Viene riconosciuta la difficoltà di definire dei valori soglia o obiettivi arbitrari per una variabile continua quale è il rischio. Tuttavia, sono delineati **obiettivi** specifici in termini di livelli desiderabili dei singoli fattori di rischio, con l'intento di aiutare i medici nel pianificare le strategie di controllo del rischio con i loro pazienti. Viene sottolineata l'importanza prioritaria del



* *nota dei Revisori:* in Italia il Piano Nazionale di Prevenzione 2005-2008 adottato con l'Accordo Stato-Regioni a Cernobbio nel 2005 raccomanda la valutazione sistematica del rischio cardiovascolare globale assoluto usando carte e punteggio individuale dell'Istituto Superiore di Sanità in tutti i soggetti di età 35-69 anni che non abbiano avuto un precedente evento cardiovascolare. Si ricorda ai medici italiani che il rischio del 5% valutato con la carta SCORE corrisponde al 20% del rischio valutato con la carta CUORE.

Interventi specialistici e multimodali

Diverse strategie di intervento specialistico psicosociale hanno dimostrato di esercitare effetti positivi sui fattori di rischio, pur presentando contenuti e approcci variabili. Persino quando siano diretti esclusivamente ad un singolo fattore di rischio comportamentale, gli interventi comportamentali di gruppo spesso contengono elementi che influiscono su molteplici fattori di rischio. Gli interventi che integrano l'assistenza cardiologica standard con componenti psicosociali e psicoeducative possono determinare un significativo miglioramento della qualità di vita e conseguire una riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare⁴⁴⁻⁴⁶.

Aspetti pratici: trattamento dei fattori di rischio comportamentali

Trattamento del rischio cardiovascolare globale: suggerimenti per facilitare le modifiche del comportamento

- Trascorrere abbastanza tempo con l'assistito
- Parlare all'assistito in modo comprensibile
- Instaurare un'alleanza empatica con il paziente
- Ascoltare attentamente e ravvisare i punti di forza e di debolezza nel suo atteggiamento nei confronti della malattia e delle modifiche dello stile di vita

(continua)

- Accertarsi che l'assistito comprenda il rapporto esistente tra stile di vita e malattia
- Accettare il punto di vista dell'assistito nei confronti della sua malattia e lasciarlo esprimere le sue preoccupazioni e ansie
- Prendere atto della difficoltà di cambiare abitudini consolidate, e che una modifica graduale e sostenibile è spesso più duratura
- Ottenere l'impegno da parte dell'assistito a modificare il suo stile di vita
- Coinvolgere l'assistito nell'identificazione dei fattori di rischio da modificare
- Sondare eventuali resistenze al cambiamento
- Adottare strategie combinate che prevedano un rafforzamento della capacità autonoma dell'assistito di cambiare
- Accertarsi che l'assistito abbia compreso le raccomandazioni e abbia le possibilità per seguirle
- Aiutare a definire un programma per modificare lo stile di vita
- Essere realistici e incoraggianti: "qualsiasi incremento dell'attività fisica è positivo e ci si può lavorare su"
- Sostenere gli sforzi dell'assistito volti al cambiamento
- Monitorare i progressi mediante contatti di follow-up; può rendersi necessario un maggiore impegno
- Coinvolgere altro personale sanitario quando possibile
- Nei pazienti con MCV conclamata o a rischio molto elevato, l'assistenza cardiologica standard deve essere integrata con componenti psicosociali e psicoeducative
- Adottare un approccio di team multimodale, coinvolgendo esperti di medicina comportamentale, di salute mentale, alimentazione, ecc. e prevedendo un consulto specialistico nel caso di palese riluttanza alle modifiche comportamentali
- Possibilmente, personalizzare i programmi di intervento

Trattamento del rischio cardiovascolare globale: quali sono le ragioni che rendono difficile modificare il proprio stile di vita?

- Condizione socio-economica: una bassa condizione socio-economica in termini sia culturali che di basso reddito contrasta la capacità di adottare modificazioni dello stile di vita
- Isolamento sociale: le persone che vivono da sole tendono più facilmente ad assumere uno stile di vita malsano
- Stress: lo stress lavorativo e familiare concorre a rendere difficile l'adozione e il mantenimento di uno stile di vita sano
- Emozioni negative: la depressione, l'ansia e l'ostilità impediscono di modificare lo stile di vita
- Consigli complicati e poco chiari

Una maggiore consapevolezza di questi fattori da parte del medico facilita l'empatia, il counseling e la formulazione di consigli benevoli, semplici ed espliciti

Abitudine al fumo

Premesse scientifiche

Esistono numerosissimi dati sugli effetti sfavorevoli del fumo sulla salute⁴⁷, che sono correlati alla quantità di tabacco fumata giornalmente e alla durata dell'abitudine al

fumo. Gli effetti del fumo sulla MCV interagiscono sinergicamente con la presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare, quali età, genere, ipertensione e diabete.

È stato dimostrato che il fumo passivo aumenta il rischio di CI e delle altre patologie correlate al fumo⁴⁸.

I benefici derivanti dalla cessazione del fumo sono stati ampiamente riportati^{49,50}. Alcuni vantaggi sono praticamente immediati, mentre altri richiedono più tempo. Smettere di fumare dopo un IM costituisce potenzialmente la misura preventiva più efficace. Sforzi adeguati devono essere rivolti in questa direzione.

Aspetti pratici: prevenzione e trattamento dell'abitudine al fumo

La valutazione dell'abitudine al fumo deve essere effettuata in ogni occasione.

A tutti i fumatori deve essere raccomandato di smettere di fumare. Non esistono limiti legati all'età per quanto riguarda i benefici derivanti dalla cessazione del fumo.

Trattamento del rischio cardiovascolare globale: abitudine al fumo

A tutti i fumatori deve essere raccomandato in modo professionale di smettere definitivamente di fumare qualsiasi tipo di tabacco. Le 5 A possono essere di ausilio:

A-ask: identificare in modo sistematico i fumatori in ogni occasione

A-assess: stabilire il livello di dipendenza del fumatore e quanto è pronto a smettere di fumare

A-advise: raccomandare con forza a tutti i fumatori di smettere

A-assist: concordare una strategia per la cessazione del fumo che includa il counseling comportamentale, terapie di sostituzione della nicotina e /o trattamenti farmacologici

A-arrange: predisporre un programma di visite di controllo

Smettere di fumare è un processo complesso e difficile, giacché questa abitudine è associata ad una forte dipendenza sia farmacologica che psicologica, e l'assistenza di professionisti del settore può essere di facilitazione. Il consiglio risoluto ed esplicito del medico di smettere di fumare definitivamente costituisce il fattore più importante per attivare il processo di cessazione del fumo. Il consiglio diventa imperativo all'atto della diagnosi di MCV aterotrombotiche e in concomitanza di un trattamento invasivo quale un bypass coronarico, un'angioplastica coronarica transluminale percutanea o un intervento di chirurgia vascolare. Il consiglio del medico è altrettanto fondamentale nell'aiutare gli individui sani ad alto rischio a tentare di smettere di fumare. Accertarsi se il soggetto è intenzionato a smettere, passare brevemente in rassegna i rischi cardiovascolari e per la salute in genere del fumo e concordare uno specifico programma che preveda controlli periodici rappresentano i primi passi decisivi e le caratteristiche essenziali di ogni iniziale raccomandazione breve per la cessazione del fumo nella pratica clinica.

Tanto gli interventi comportamentali individuali quanto quelli di gruppo sono efficaci nell'aiutare i fumatori a smettere⁵¹. Tuttavia, la qualità della comunicazione medico-paziente sembra essere di maggior rilievo rispetto alla quantità delle sessioni di counseling o al tipo di intervento (di gruppo vs individuale). Anche il supporto del partner e della famiglia svolge un ruolo importante. Di grande aiuto risulta il coinvolgimento della famiglia nel processo di cessazione del fumo e indurre altri membri della famiglia a smettere di fumare insieme al paziente.

Per aiutare i fumatori a superare il periodo successivo alla cessazione del fumo vengono ampiamente utilizzate le gomme da masticare o i cerotti transdermici alla nicotina.

Alcuni antidepressivi, come il bupropione e la nortriptilina, si sono dimostrati efficaci nel facilitare la cessazione del fumo a lungo termine.

Un nuovo farmaco contro la dipendenza dal fumo è rappresentato dalla vareniclina, un agonista parziale del recettore nicotinico dell'acetilcolina. In uno studio su fumatori a lungo termine, il trattamento con vareniclina è risultato associato ad un tasso di cessazione del fumo del 23% a 1 anno contro il 15% e 10.3% ottenuti, rispettivamente, con il bupropione e il placebo. Sono necessari ulteriori studi che confermino la superiorità della vareniclina rispetto al bupropione e al placebo.

Alimentazione

Premesse scientifiche

Gli acidi grassi regolano l'omeostasi del colesterolo e la concentrazione di lipoproteine circolanti e, mediante diversi meccanismi, influenzano anche altri fattori di rischio, come la PA, l'emostasi e il peso corporeo. Esiste uno stretto, comprovato e graduato rapporto fra il consumo di grassi saturi, i valori di colesterolo e l'epidemia di MCV. Questa relazione è considerata causale. Diversamente, nei pazienti con pregresso IM, gli acidi grassi omega-3 hanno dimostrato di possedere un effetto protettivo sugli eventi fatali. Il consumo di sodio, soprattutto sotto forma di cloruro, influenza i valori pressori e, quindi il rischio di ipertensione arteriosa, ictus, CI e scompenso cardiaco. Studi di intervento con supplementi vitaminici non hanno evidenziato alcun effetto protettivo sulla CI. Oltre ai micro- e macronutrienti, i regimi alimentari comprensivi di frutta e verdura, oli ricchi di acidi grassi monoinsaturi (come l'olio d'oliva) e latticini a basso contenuto di grassi sono risultati associati ad una ridotta incidenza di eventi cardiovascolari.

Aspetti pratici: trattamento

La dietetica costituisce parte integrante delle strategie per la gestione del rischio cardiovascolare. Tutti i pazienti con MCV ed i soggetti ad alto rischio devono ricevere dei consigli professionali sul tipo di alimentazione

Trattamento del rischio cardiovascolare globale: scelta di una sana alimentazione

Ogni soggetto deve essere indirizzato verso scelte di alimenti sani associati a un ridotto rischio di MCV. I soggetti ad alto rischio devono, possibilmente, ricevere consigli dietetici specialistici.

Le raccomandazioni generali devono essere fornite in base al contesto culturale.

- Gli alimenti devono essere variati
- L'apporto calorico deve essere tale da evitare il sovrappeso
- Incoraggiare il consumo di: frutta, verdura, cereali e pane integrale, pesce (soprattutto grasso), carne magra, latticini magri
- Sostituire i grassi saturi con gli alimenti indicati sopra e con i grassi mono- e polinsaturi di natura vegetale o marina al fine di ridurre il consumo totale di grassi a meno del 30% dell'apporto calorico, di cui meno di un terzo deve essere di grassi saturi
- Nel caso di elevati valori pressori, ridurre il consumo di sodio evitando il sale a tavola e in cucina e privilegiando alimenti freschi o surgelati senza sale. Molti cibi pronti e alimenti trattati con conservanti, incluso il pane, sono ad alto contenuto di sodio

ne e di scelte nutrizionali che riducono il rischio cardiovascolare. Un regime alimentare variato ed equilibrato unitamente ad un'attività fisica regolare sono fondamentali per mantenere una buona salute cardiovascolare.

Le raccomandazioni dietetiche devono essere definite su base individuale, tenendo in considerazione i fattori di rischio di ciascun soggetto – dislipidemia, ipertensione, diabete e obesità.

Sovrappeso e obesità

Premesse scientifiche

Ad ogni innalzamento degli standard di vita corrisponde, inizialmente, un aumento della mortalità cardiovascolare. In seguito si assiste ad una riduzione dei due maggiori fattori di rischio (elevati valori di colesterolo e PA) che, unitamente ad un miglioramento delle terapie, determina una diminuzione della mortalità cardiovascolare. Fanno eccezione a questo andamento il peso corporeo e il diabete, che tendono invece ad aumentare con il decrescere degli altri fattori di rischio. L'obesità sta assumendo i caratteri di una vera e propria epidemia mondiale che colpisce tanto i bambini quanto gli adulti⁵². Attualmente viene stimato che oltre 1 miliardo di persone sono in sovrappeso e oltre 300 milioni sono obese. Più di un terzo dei bambini sono in sovrappeso od obesi.

Peso corporeo e rischio

È ormai riconosciuto che il grasso corporeo, in particolare quello viscerale intra-addominale, è un organo endocrino metabolicamente attivo in grado di sintetizzare e rilasciare in circolo una consistente varietà di peptidi e di

composti non peptidici dotati di un potenziale ruolo nell'omeostasi cardiovascolare. Il grasso si associa ad aumentata produzione di acidi grassi liberi, iperinsulinemia, insulino-resistenza, ipertensione e dislipidemia^{53,54}, con conseguenti ripercussioni sui fattori di rischio cardiovascolare e, quindi, sul rischio globale. Gli effetti meccanici del sovrappeso condizionano la morbosità e mortalità di natura non cardiovascolare. Le implicazioni del sovrappeso sulla salute sono riportate nella Tabella 3.

È singolare che gli effetti dell'aggiustamento con analisi multivariata sull'associazione tra livelli lipidici e rischio globale e tra peso corporeo e rischio globale siano differenti. Dopo aggiustamento per altri fattori di rischio maggiori, elevate concentrazioni di colesterolo totale e ridotti livelli di colesterolo HDL rimangono correlati in maniera indipendente al rischio globale, mentre l'associazione tra peso corporeo e rischio globale tende a perdere significatività. Questo non sta ad indicare che il peso corporeo abbia poca rilevanza, al contrario rappresenta un fattore critico in ragione delle sue ripercussioni sul rischio globale derivanti dai suoi effetti avversi su molteplici fattori di rischio.

Come indice di obesità qual è il miglior predittore di rischio cardiovascolare e dei fattori di rischio – l'indice di massa corporea, la circonferenza vita o il rapporto vita-fianchi?

Studi recenti hanno dimostrato che la distribuzione regionale del tessuto adiposo potrebbe essere più importante del peso corporeo totale nel determinare il rischio cardiovascolare. In particolare, un'eccessiva quantità di grasso a livello centrale (viscerale addominale) è risultata strettamente correlata al rischio cardiometabolico⁵⁵, suscitando un interesse crescente nelle misure antropometriche per la definizione del rischio. La maggior parte dei dati disponibili riguarda l'IMC, il rapporto vita-fianchi e, più di recente, la semplice circonferenza vita. Tali misure cliniche sono economiche e universalmente disponibili. Seppur semplice, la misura-

zione della circonferenza vita, da effettuarsi nel punto intermedio tra il margine inferiore dell'ultima costa e la cresta iliaca antero-superiore, è più facilmente soggetta ad errori rispetto all'IMC. Verrà ora riportata l'evidenza disponibile a supporto di ciascuno di questi indici nella valutazione del rischio.

L'IMC è stato largamente utilizzato per definire le diverse categorie di peso (kg/altezza in m²), basate sulle classificazioni proposte dai National Institutes of Health statunitensi e dall'OMS. Nell'adulto, il sovrappeso viene identificato da un IMC compreso tra 25 e 29.9 kg/m², mentre l'obesità da un IMC ≥30 kg/m². Un aumento dell'IMC è fortemente correlato alle MCV.

Diversi studi di coorte e caso-controllo hanno dimostrato che misure aumentate di circonferenza vita e di rapporto vita-fianchi si associano ad un maggior rischio di sviluppare MCV⁵⁶ e che la misurazione della circonferenza vita oltre che dell'IMC fornisce informazioni aggiuntive per la stima del rischio cardiovascolare. Numerosi studi trasversali hanno evidenziato l'esistenza di una correlazione tra elevate misure di circonferenza vita e rapporto vita-fianchi e presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare o di sindrome metabolica⁵⁷. Non sono disponibili dati sufficienti a supporto della superiorità di una di queste misure antropometriche rispetto alle altre.

Sia il documento sull'obesità dell'OMS⁵⁸ che il gruppo di esperti di obesità dell'American National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)⁵⁹ raccomandano di utilizzare la circonferenza vita come indicatore supplementare di fattori di rischio metabolici per tutte le categorie di IMC. Fra le varie definizioni fornite^{58,59}, i valori di riferimento stabiliti dall'OMS sono quelli maggiormente applicati in Europa. Questi sono articolati su due livelli: il livello di azione 1 – ≥94 cm per gli uomini e ≥80 cm per le donne – definisce il valore soglia oltre i quali occorre evitare ulteriori incrementi ponderali; il livello di azione 2 – circonferenza vita ≥102 cm per gli uomini e ≥88 cm per le donne

Tabella 3. Effetti del sovrappeso sui fattori di rischio, sulla morbosità e mortalità.

Fattori di rischio	Morbosità	Mortalità
Elevata PA	Diabete di tipo 2	Aumentata mortalità totale e cardiovascolare
Elevato colesterolo LDL e totale	Insulino-resistenza	
Ridotto colesterolo HDL	Coronaropatia	
Aumentata circonferenza vita	Ictus	
Apnea notturna	Osteoartrosi (del ginocchio)	
Sindrome da obesità-ipoventilazione	Carcinoma	
Sedentarietà	Dolore lombare secondario ad obesità	
	Respiro affannoso	
	Sindrome ovarica policistica	
	Sterilità	
	Colelitiasi	
	Asma (aggravamento)	
	Embolia polmonare tromboembolica venosa	
	Infiammazione	
	Disfunzione del sistema nervoso autonomo	

– definisce il valore soglia per il quale occorre raccomandare una riduzione di peso. I valori soglia sono stati calcolati con riferimento all'etnia caucasica e pertanto, per altri gruppi etnici, occorre applicare valori specifici differenti⁶⁰.

In conclusione, non esiste alcuna comprovata evidenza in favore della superiorità di un particolare indicatore di peso nel predire i fattori di rischio. La circonferenza vita presenta il vantaggio di essere semplice da misurare e di stimare leggermente meglio il rischio rispetto all'IMC, ma è più facilmente soggetta ad errori di misurazione.

Imaging e distribuzione del tessuto adiposo

È stato descritto l'impiego di diverse metodiche per valutare la distribuzione corporea del tessuto adiposo, come la tomografia computerizzata (TC), l'ultrasonografia e la risonanza magnetica (RM), che consentono di monitorare le variazioni di grasso intra-addominale. Tuttavia, sono dispendiose sia in termini di tempo che di costi e devono essere considerate strumenti di indagine specialistici e non strumenti per la valutazione quotidiana del rischio.

Le misure antropometriche, come la circonferenza vita e il rapporto vita-fianchi, si rivelano utili per valutare la distribuzione del grasso addominale o della parte superiore del corpo, ma non consentono di differenziare il grasso nella regione addominale profonda (viscerale) da quello nella regione addominale sottocutanea. La TC rappresenta la *gold standard* (il sistema di riferimento) non solo per la valutazione del volume del tessuto adiposo ma anche per la misurazione della sua ripartizione, viscerale o sottocutanea⁶¹, con margini di errore rispettivamente dell'1.2% e 0.5%.

Mediante RM si possono ottenere risultati simili alla TC senza richiedere l'esposizione a radiazioni ionizzanti, che rappresenta il principale problema della TC multistrato. Dimostra una buona riproducibilità del volume del tessuto adiposo totale e viscerale⁶².

Alcuni studi hanno dimostrato una correlazione altamente significativa tra l'adiposità viscerale valutata mediante TC e ultrasonografia^{63,64}.

Il diametro sagittale addominale può essere misurato con la TC⁶⁵ oppure mediante l'utilizzo di un calibro posizionato sopra l'addome perpendicolare all'asse lungo del corpo a livello della cresta iliaca (L4-5) con il soggetto in posizione supina su una panca e con le ginocchia piegate⁶⁶. Il diametro sagittale addominale risulta strettamente correlato al volume del grasso viscerale⁶⁷ misurato con la TC. In considerazione dei costi elevati e dell'esposizione alle radiazioni, la TC non è raccomandata per una valutazione routinaria del rischio.

Aspetti pratici: trattamento dell'obesità e del sovrappeso

Nei pazienti obesi una perdita intenzionale di peso può migliorare o prevenire molti dei fattori di rischio per CI correlati all'obesità. Una riduzione della PA si verifica prima di raggiungere il peso desiderabile.

Trattamento del rischio cardiovascolare globale: peso corporeo

- Un aumento di peso si associa ad un incremento della mortalità totale e della morbosità cardiovascolare, in parte in relazione ad un innalzamento della PA e del colesterolo, ad una riduzione del colesterolo HDL e ad una maggiore probabilità di sviluppare diabete
- Il calo ponderale deve essere raccomandato in tutti i soggetti obesi (IMC ≥ 30 kg/m²) e deve essere preso in considerazione in quelli sovrappeso (IMC ≥ 25 e < 30 kg/m²)
- Per valori di circonferenza vita pari a 94-102 cm per gli uomini e 80-88 cm per le donne, deve essere consigliato di non aumentare il peso. Per valori > 102 cm negli uomini e > 88 cm per le donne, deve essere consigliato di perdere peso
- Una restrizione dell'apporto calorico e un'attività fisica regolare costituiscono i fondamenti del controllo del peso. È probabile che con l'esercizio si verifichi un miglioramento del metabolismo del tessuto adiposo intra-addominale prima ancora di aver conseguito un calo ponderale

Attività fisica e peso corporeo

Sono disponibili sufficienti prove di efficacia sul ruolo dell'attività fisica e dell'esercizio moderato o intenso nel favorire la perdita di peso⁶⁸. Studi recenti hanno dimostrato che gli effetti benefici dell'esercizio possono manifestarsi prima di quelli che derivano dall'allenamento e che l'esercizio può influenzare il metabolismo del tessuto adiposo addominale prima che si sia verificato il calo ponderale^{69,70}. Queste informazioni possono rivelarsi preziose nel motivare i soggetti ad alto rischio ad iniziare un'attività fisica.

Interventi dietetici e comportamentali

Sono stati proposti molteplici interventi dietetici e comportamentali per il trattamento dell'obesità. Il controllo del sovrappeso dipende dal raggiungimento di un adeguato equilibrio tra apporto e dispendio energetico. Gli approcci dietetici si differenziano per contenuto energetico totale, composizione dei macronutrienti (proteine, carboidrati e lipidi), densità energetica e indice glicemico⁷¹. La dieta a basso contenuto di grassi è considerata l'approccio standard ai fini del calo ponderale ed esercita un'azione più favorevole sul colesterolo LDL. Il consumo totale di grassi non deve superare il 25-35% dell'apporto energetico. L'obiettivo prioritario è rappresentato dalla riduzione di grassi saturi in ragione dei loro effetti sul profilo lipoproteico. L'assunzione di acidi grassi saturi e trans deve essere $< 7\%$ ⁷².

La dieta a basso contenuto di carboidrati è diventata famosa e a breve termine determina una notevole riduzione di peso con effetti positivi sui trigliceridi e sul colesterolo HDL⁷³. Tuttavia, resta ancora da definirne la sicurezza a lungo termine.

L'alcool è una delle maggiori fonti di calorie e una sua riduzione è importante ai fini del controllo del peso.

Il punto di partenza di ogni trattamento dell'obesità consiste nella modifica del comportamento che induca un cambiamento dello stile di vita a lungo termine, determinante una graduale perdita di peso. Secondo una recente rassegna Cochrane, quando la terapia comportamentale o cognitivo-comportamentale viene associata a programmi dietetici e di esercizio aiuta a perdere ulteriormente peso⁷⁴. I programmi comportamentali si sono dimostrati anche di ausilio nel mantenere la perdita di peso⁷⁵.

Trattamento farmacologico del sovrappeso

Nel complesso, il contributo dei trattamenti farmacologici è modesto e, in passato, alcuni farmaci hanno comportato gravi effetti collaterali.

L'orlistat ha la capacità di inibire l'attività delle lipasi intestinali responsabili dell'idrolisi e dell'assorbimento dei grassi. La perdita di peso è generalmente modesta e possono verificarsi disturbi gastrointestinali. Deve essere impiegato nell'ambito di una dieta completa ed equilibrata.

La sibutramina aumenta il senso di sazietà per effetto dei suoi metaboliti che inibiscono la ricaptazione della noradrenalina e della serotonina. Ha rilevanti controindicazioni ed effetti collaterali.

Il rimonabant è un antagonista del recettore CB1 del sistema endocannabinoide, apparentemente in grado di indurre un moderato ma costante calo ponderale nell'ambito di una dieta controllata. Può determinare un miglioramento della tolleranza glucidica, esercitare effetti favorevoli sul metabolismo lipidico ed è associato ad una moderata riduzione della PA. Si stanno attualmente monitorando possibili effetti avversi sulla depressione. Resta da vedere se i suoi promettenti effetti sul peso corporeo e su altri fattori di rischio si tradurranno nella solida evidenza di una riduzione degli eventi cardiovascolari.

Attività fisica

Premesse scientifiche

- La mancanza di un'attività fisica regolare può contribuire all'insorgenza precoce e alla progressione di MCV.
- Quasi ogni incremento dell'attività fisica si traduce in un beneficio per la salute.
- La valutazione dell'attività fisica è una determinante importante nella valutazione del rischio.

In Europa l'inattività fisica costituisce un rilevante problema di sanità pubblica: i bambini sono sempre meno fisicamente attivi e solamente in alcuni paesi hanno accesso alla dose raccomandata di attività fisica quotidiana. Più della metà degli adolescenti interrompe la propria attività fisica dopo la fine della scuola.

Oggi, gli adulti che lavorano si trovano di fronte ad una significativa riduzione delle richieste di dispendio fisico e, durante il tempo libero, solo pochi

sono fisicamente attivi. Uno stile di vita sedentario è associato ad un rischio doppio di mortalità precoce e ad un aumentato rischio di MCV^{76,77}. Evitare uno stile di vita sedentario durante l'adolescenza può aumentare l'aspettativa di vita totale e quella libera da MCV (di 1.3-3.5 anni⁷⁸).

L'allenamento fisico induce molteplici effetti positivi sull'andamento del processo aterosclerotico, comportando una riduzione del 20-25% della mortalità totale⁷⁹. In Europa solo una minoranza dei pazienti affetti da MCV prende parte a programmi di allenamento fisico, e ancor meno vi partecipano pazienti con scompenso cardiaco cronico (SCC), sebbene questi possano trarre un reale beneficio da un adeguato allenamento.

Circa un quarto della popolazione anziana è affetto da MCV. I cambiamenti mentali e fisiologici propri del processo di invecchiamento possono contribuire all'inattività fisica, ma un'attività fisica regolare può rallentare efficacemente i cambiamenti correlati all'invecchiamento, migliorando di conseguenza la funzionalità fisica e prolungando la sopravvivenza libera da malattia.

Valutazione dell'attività fisica

Esistono diversi metodi per la valutazione dell'attività fisica: acqua doppiamente marcata, calorimetria indiretta, osservazione diretta, strumenti di monitoraggio dell'attività (podometri, accelerometri), cardiofrequenzimetri, questionari e diari. Per valutare la capacità di esercizio e l'idoneità fisica viene eseguito un test da sforzo incrementale massimale⁸⁰.

Nella pratica clinica, la valutazione dell'attività fisica deve essere combinata con la stima del rischio cardiovascolare globale utilizzando il modello SCORE*/HeartScore. Nei soggetti a basso rischio può essere suf-

Trattamento del rischio cardiovascolare globale: l'attività fisica

- Porre l'accento sul fatto che quasi ogni incremento dell'attività fisica si traduce in un beneficio per la salute; esercizi limitati hanno un effetto aggiuntivo; esiste la possibilità di eseguire degli esercizi sul posto di lavoro adoperando, per esempio, le scale invece dell'ascensore
- Cercare di trovare attività da svolgere nel tempo libero che siano piacevoli
- 30 min di esercizio moderatamente intenso quasi tutti i giorni riducono il rischio globale e aumentano il benessere fisico
- Svolgere esercizi in compagnia di un familiare o di un amico tende ad accrescere la motivazione
- Ulteriori benefici sono la sensazione di benessere, il calo ponderale e una maggiore autostima
- L'incoraggiamento e il sostegno continuo del medico possono rivelarsi utili nel lungo termine

* *nota dei Revisori*: si ricorda che ogniqualvolta si cita la carta SCORE i medici italiani devono far riferimento alla carta CUORE presentata nell'editoriale di accompagnamento; l'alto rischio SCORE (≥5%) corrisponde all'alto rischio CUORE (≥20%).

ficiente un breve colloquio sull'attività fisica, mentre in quelli ad alto rischio questo può essere completato con un test da sforzo. Nei pazienti adulti con MCV note, la valutazione dell'attività fisica dovrebbe essere completata da un test da sforzo per il riscontro di ischemia miocardica, per la stratificazione del rischio e per fornire indicazioni sulla gestione clinica.

Aspetti pratici: trattamento

La promozione della forma fisica nei soggetti giovani rappresenta una responsabilità condivisa tra genitori, personale della scuola, operatori sanitari, politici e l'intera società: ogni bambino in Europa dovrebbe poter svolgere attività fisica quotidianamente. In questo senso, sono necessarie maggiori ricerche per trovare nuovi strumenti di misurazione della forma e dell'attività fisica e per istituire programmi atti a migliorare e proseguire l'attività fisica.

La scelta dello stile di vita, incluso il mantenimento della forma fisica, costituisce la sola e unica responsabilità del singolo individuo, che può essere supportata dalla famiglia e dagli amici, dall'ambiente lavorativo, da attività allettanti e accessibili da svolgere nel tempo libero e da campagne di promozione della salute. È raccomandato un esercizio fisico regolare nell'ambito delle possibilità offerte in sede lavorativa. L'obiettivo ultimo è di almeno mezz'ora di attività fisica quasi ogni giorno, tenuto conto che praticamente ogni incremento dell'attività si traduce in un beneficio reale per la salute.

L'intensità dell'esercizio viene definita in termini di frequenza cardiaca da raggiungere o livello di percezione della fatica. Durante i picchi di attività fisica, la frequenza cardiaca dovrebbe essere pari al 60-75% della frequenza cardiaca massimale. Per valutare il livello di percezione della fatica si può applicare la scala di Borg, prendendo come riferimento un livello di esercizio di "moderata intensità" che può essere facilmente raggiunto con una serie di attività, quali camminare a passo sostenuto, andare in bicicletta, fare jogging, nuoto, giardinaggio, danza aerobica, tennis, golf e persino sci da fondo⁸¹.

Le raccomandazioni per i pazienti con MCV già diagnosticata devono basarsi su un giudizio clinico globale che includa i risultati del test da sforzo. La maggior parte di essi trarrà beneficio da un programma di riabilitazione cardiaca che, oltre all'esercizio fisico sotto controllo medico, fornisce consigli sullo stile di vita con misure atte alla riduzione del rischio. Qualora il paziente preferisca svolgere il programma riabilitativo a casa, deve ricevere chiare prescrizioni, incoraggiamento e controlli regolari da parte del suo medico curante. Sia un allenamento dinamico ad intervalli di moderata intensità sia un allenamento di resistenza possono avere effetti favorevoli nei pazienti con scompenso cardiaco lieve-moderato.

Nei soggetti anziani deve essere raccomandata un'attività fisica quotidiana con esercizio di intensità da moderata a sottomassimale. Devono essere applicati i

principi alla base delle modificazioni comportamentali, vale a dire supporto sociale, autoefficacia e sostegno positivo, ed istituiti programmi che prevedano un graduale incremento dell'intensità dell'esercizio da bassa a moderata. Gli elementi chiave di ogni programma di esercizio fisico per l'anziano sono dati da una combinazione fra resistenza, forza, equilibrio e flessibilità.

Persino i pazienti anziani con MCV accertata possono trarre beneficio dai programmi di riabilitazione: l'allenamento fisico è sicuro, aumenta la forza, la capacità aerobica, la resistenza e la funzionalità fisica e non esistono differenze di genere per quanto riguarda l'esito.

Pertanto, nell'ottica del mantenimento dell'attività fisica, la valutazione, il counseling e il sostegno costituiscono il compito primario di ciascun medico od operatore sanitario impegnato nella prevenzione delle MCV.

Frequenza cardiaca

Premesse scientifiche

È stato dimostrato che una frequenza cardiaca elevata si associa ad un aumentato rischio di mortalità per tutte le cause, di mortalità cardiovascolare e di sviluppare MCV nella popolazione generale, negli ipertesi e nei diabetici e nei pazienti con progressiva coronaropatia^{82,83}. Tale associazione è stata anche documentata in modelli animali. Levine⁸⁴ ha dimostrato nei mammiferi una correlazione inversa in scala semilogaritmica tra frequenza cardiaca e aspettativa di vita. In scimmie nutrite con una dieta ricca di colesterolo è stata evidenziata una diminuzione dello sviluppo di aterosclerosi dopo riduzione farmacologica o chirurgica della frequenza cardiaca⁸⁵.

La maggior parte degli studi epidemiologici hanno riportato una correlazione forte, indipendente e graduata con altri fattori quali PA e attività fisica. Se, da un lato, praticamente tutti gli studi hanno dimostrato un effetto significativo negli uomini, dall'altro la frequenza cardiaca elevata nelle donne e negli anziani è risultata non significativa dopo aggiustamento all'analisi multivariata in alcuni studi. Il rischio di morte improvvisa negli uomini è associato in particolar modo ad elevati valori di frequenza cardiaca a riposo⁸⁶.

Una ridotta frequenza cardiaca può influenzare le MCV in virtù del suo effetto antiaritmico e antischemico. Altri possibili meccanismi sono legati agli effetti diretti dell'elevata frequenza cardiaca sull'emostasi, con conseguente progressione del processo aterosclerotico.

Nessuno studio ha valutato gli effetti di una riduzione della frequenza cardiaca sulla prognosi in soggetti asintomatici. Diverse metanalisi hanno evidenziato un beneficio correlato all'entità di riduzione della frequenza cardiaca nei pazienti post-IM o con SCC in terapia con calcioantagonisti e betabloccanti^{87,88}. Gli studi hanno mostrato che i benefici ottenuti sono correlati al livello di riduzione della frequenza cardiaca, tuttavia resta da chiarire se questo sia l'unico meccanismo alla base degli effetti benefici del betablocco⁸⁹.

Aspetti pratici: trattamento

Nella popolazione generale va raccomandata la riduzione dell'elevata frequenza cardiaca attraverso modificazioni dello stile di vita. Esse comprendono un'attività fisica regolare, evitare stress psicologici e abuso di eccitanti come la caffeina. Nei soggetti asintomatici non può essere raccomandata una riduzione della frequenza cardiaca mediante trattamento farmacologico.

Sia i betabloccanti che gli inibitori selettivi dei canali I_f sono efficaci nel trattamento dell'angina⁹⁰. I betabloccanti sono raccomandati nei pazienti post-IM e in quelli con scompenso cardiaco in dosi accuratamente aggiustate.

Pressione arteriosa**Premesse scientifiche**

Elevati valori pressori costituiscono un fattore di rischio per la CI, lo scompenso cardiaco, le MCV, le arteriopatie periferiche e l'insufficienza renale sia nell'uomo che nella donna⁹¹⁻⁹⁴. I livelli di PA sono inversamente correlati con la funzione cognitiva e l'ipertensione è associata ad aumentata incidenza di demenza⁹⁵. La mortalità per CI e ictus aumenta in modo progressivo e lineare a partire da livelli di PA sistolica di 115 mmHg e di PA diastolica di 75 mmHg⁹⁶.

Inoltre, secondo dati longitudinali derivati dallo studio Framingham, valori pressori pari a 130-139/85-89 mmHg sono risultati associati ad un incremento 2 volte superiore del rischio relativo di MCV rispetto a valori di PA <120/80 mmHg⁹⁷.

È stata mantenuta la classificazione dell'ipertensione riportata nelle linee guida ESH/ESC del 2003 e 2007 (Tabella 4). L'ipertensione sistolica isolata deve essere classificata sulla base dei valori di PA sistolica indicati per l'ipertensione sisto-diastolica, ma, in concomitanza

Tabella 4. Definizione e classificazione dei valori di pressione arteriosa (PA).

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

L'ipertensione sistolica isolata è suddivisa anch'essa in gradi 1, 2, 3 a seconda dell'entità dell'incremento pressorio sistolico nei range indicati, mentre i valori pressori diastolici rimangono per definizione <90 mmHg. I gradi 1, 2, 3 corrispondono alla classificazione di ipertensione lieve, moderata e grave. Questa terminologia è stata omessa per non creare problemi interpretativi con la quantificazione del rischio cardiovascolare globale.

di ridotta PA diastolica (60-70 mmHg), indicativa di una pressione pulsatoria ampia, deve essere considerata a maggior rischio.

Stratificazione del rischio e danno d'organo

La decisione di iniziare un trattamento farmacologico dipende non solo dal livello di PA, ma anche dal rischio cardiovascolare totale, che deve essere valutato mediante anamnesi accurata, esame obiettivo ed esami di laboratorio al fine di identificare i) la presenza di MCV clinicamente manifesta, ii) la coesistenza di altri fattori di rischio cardiovascolare e iii) la presenza di MCV subclinica o di danno d'organo – uno stadio intermedio del *continuum* del rischio cardiovascolare. La presenza di MCV o insufficienza renale clinicamente manifeste aumenta in maniera considerevole il rischio di eventi cardiovascolari futuri indipendentemente dai livelli pressori (Tabella 5).

Anche la coesistenza di altri fattori di rischio (abitudine al fumo, aumento del colesterolo plasmatico, familiarità precoce per MCV) aggiunge molto al rischio associato ad un lieve incremento della PA (vedere le carte del rischio SCORE*)⁴².

Aspetti pratici: trattamento**Quali pazienti trattare?**

Il termine "trattamento" deve intendersi riferito alla gestione globale, che consiste in consigli dettagliati sullo stile di vita rivolti a tutti i pazienti con elevati valori pressori, con ricorso ponderato alla terapia medica per alcuni di essi. La decisione di iniziare un trattamento farmacologico antipertensivo dipende dalla presenza o assenza di MCV accertata, diabete, insufficienza renale e danno d'organo, e, di cruciale importanza per tutti gli altri pazienti, dalla stima del rischio cardiovascolare globale effettuata con il sistema SCORE* (Tabella 6). I pazienti con ripetuti valori pressori indicativi di ipertensione di grado 2 o 3 (cioè PA sistolica ≥160 mmHg, PA diastolica ≥100 mmHg) sono generalmente candidati alla terapia antipertensiva poiché un gran numero di studi clinici controllati con placebo hanno conclusivamente dimostrato che, in pazienti con questi livelli pressori, l'abbassamento della pressione arteriosa riduce la mortalità e morbosità cardiovascolare⁹⁸⁻¹⁰¹. I benefici possono tuttavia rivelarsi modesti nei pazienti con basso rischio cardiovascolare globale. In particolare, i trial controllati randomizzati non forniscono indicazioni in merito al trattamento farmacologico, ad esempio, nelle donne di giovane età senza altri fattori di rischio. I potenziali benefici del trattamento farmacologico devono pertanto essere soppesati in rapporto agli effetti collaterali, ai costi e all'impiego delle risorse sa-

* *nota dei Revisori:* si ricorda che ogniqualvolta si cita la carta SCORE i medici italiani devono far riferimento alla carta CUORE presentata nell'editoriale di accompagnamento; l'alto rischio SCORE (≥5%) corrisponde all'alto rischio CUORE (≥20%).

Tabella 5. Fattori che influenzano la prognosi nell'ipertensione.

Fattori di rischio	Danno d'organo	Diabete mellito	Malattie CV o renali conclamate
<ul style="list-style-type: none"> • Pressione sistolica e diastolica • Pressione pulsatoria (anziani) • Età (M >55 anni; F >65 anni) • Abitudine al fumo • Dislipidemia <ul style="list-style-type: none"> - CT >5.0 mmol/l (190 mg/dl) o: - C-LDL >3.0 mmol/l (115 mg/dl) o: - C-HDL: M <1.0 mmol/l (40 mg/dl), F <1.2 mmol/l (46 mg/dl) o: - TG >1.7 mmol/l (150 mg/dl) 	<ul style="list-style-type: none"> • Evidenza elettrocardiografica di IVS (Sokolow-Lyon >38 mm; Cornell >2440 mm×ms) o: • Evidenza elettrocardiografica di IVS[§] (IMVS M ≥125 g/m², F ≥110 g/m²) • Ispessimento della parete carotidea (IMT ≥0.9 mm) o placche ateromasiche • Velocità dell'onda di polso carotido-femorale >12 m/s • Indice pressorio arti inferiori/arti superiori <0.9 • Lieve incremento della creatinina plasmatica: M: 115-133 μmol/l (1.3-1.5 mg/dl) F: 107-124 μmol/l (1.2-1.4 mg/dl) • Riduzione del filtrato glomerulare^{§§} (<60 ml/min/1.73 m²) o della clearance della creatinina^{§§§} (<60 ml/min) • Microalbuminuria 30-300 mg/24 h o rapporto albumina-creatinina: ≥22 (M) o ≥31 (F) mg/g di creatinina 	<ul style="list-style-type: none"> • Glicemia a digiuno ≥7.0 mmol/l (126 mg/dl) o: • Glicemia postprandiale >11.0 mmol/l (198 mg/dl) 	<ul style="list-style-type: none"> • Malattie cerebrovascolari: ictus ischemico, emorragia cerebrale, attacco ischemico transitorio • Malattie cardiache: infarto miocardico, angina, rivascolarizzazione coronarica, scompenso cardiaco • Malattie renali: nefropatia diabetica, insufficienza renale [creatinemia M >133 (1.5 mg/dl), F >124 μmol/l (1.4 mg/dl)], proteinuria (>300 mg/24 h) • Vasculopatia periferica • Retinopatia avanzata: emorragie o essudati papilledema
<ul style="list-style-type: none"> • Glicemia a digiuno 5.6-6.9 mmol/l (100-125 mg/dl) • Glicemia da carico alterata • Obesità addominale [circonferenza addominale >102 cm (M), >88 cm (F)] • Familiarità per malattie CV precoci (M età <55 anni; F età <65 anni) 			

La presenza di almeno tre dei cinque fattori di rischio tra obesità addominale, alterata glicemia a digiuno, pressione arteriosa ≥140/85 mmHg, ridotto C-HDL (M <40 mg/dl o 1.03 mmol/l; F <50 mg/dl o 1.29 mmol/l), elevati TG (≥150 mg/dl o 1.7 mmol/l) fa porre diagnosi di sindrome metabolica. C = colesterolo; CT = colesterolo totale; CV = cardiovascolari; F = donne; IMT = ispessimento medio-intimale; IMVS = indice di massa ventricolare sinistra; IVS = ipertrofia ventricolare sinistra; M = uomini; TG = trigliceridi. § rischio massimale di IVS concentrica: incremento dell'IMVS con un rapporto spessore parietale/raggio ≥0.42; §§ formula MDRD; §§§ formula di Cockcroft-Gault.

Tabella 6. Trattamento del rischio cardiovascolare globale in relazione ai valori di pressione arteriosa.

Punteggio di rischio SCORE di MCV	Normale (<130/85 mmHg)	Normale-alta (130-139/85-89 mmHg)	Grado 1 (140-159/90-99 mmHg)	Grado 2 (160-179/100-109 mmHg)	Grado 3 (≥180/110 mmHg)
Basso (<1%) [$<5\%$]	Consigli sullo stile di vita	Consigli sullo stile di vita	Consigli sullo stile di vita	Terapia farmacologica se persistente	Terapia farmacologica
Moderato (1-4%) [6-19%]	Consigli sullo stile di vita	Consigli sullo stile di vita	+ considerare terapia farmacologica	Terapia farmacologica se persistente	Terapia farmacologica
Elevato (5-9%) [20-29%]	Consigli sullo stile di vita	+ considerare terapia farmacologica	Terapia farmacologica	Terapia farmacologica	Terapia farmacologica
Molto elevato (≥10%) [≥30%]	Consigli sullo stile di vita	+ considerare terapia farmacologica	Terapia farmacologica	Terapia farmacologica	Terapia farmacologica

In tutti i casi, ricercare e trattare tutti i fattori di rischio. I pazienti con MCV accertata, diabete e insufficienza renale sono a rischio marcatamente elevato e, quando possibile, devono essere perseguiti valori pressori <130/80 mmHg. Nei restanti pazienti, verificare il punteggio di rischio SCORE. I pazienti con danno d'organo devono essere considerati ad elevato rischio. MCV = malattia cardiovascolare.

Nota dei Revisori: tra parentesi quadre il rischio CUORE equivalente.

nitarie, evitando di trasformare in “pazienti” gli individui sani.

In tutti e tre i gradi di ipertensione deve essere eseguita una valutazione esaustiva dei fattori di rischio e devono essere forniti consigli appropriati sullo stile di vita, mentre la decisione sull'opportunità di iniziare prontamente la terapia farmacologica dipende dal livello di rischio cardiovascolare globale. Il trattamento farmacologico deve essere istituito immediatamente nel caso di ipertensione di grado 3 e di ipertensione di grado 1 o 2 associata a rischio cardiovascolare globale aumentato o notevolmente aumentato (cioè negli ipertesi con MCV accertata o insufficienza renale, in presenza di danno d'organo o di un rischio SCORE $\geq 5\%$ equivalente ad un rischio CUORE $\geq 20\%$). Nell'ipertensione di grado 1 o 2 associata ad un rischio cardiovascolare globale moderato, la terapia può essere posticipata in attesa di valutare gli effetti dei consigli relativi allo stile di vita sul rischio globale. Tuttavia, se dopo un ragionevole periodo di tempo non si dovesse ottenere il controllo della PA, gli interventi sullo stile di vita devono essere integrati con il trattamento farmacologico.

Quando i valori pressori iniziali sono nel range normale-alto (130-139/85-89 mmHg), la decisione di iniziare il trattamento antipertensivo dipende sostanzialmente dal rischio cardiovascolare globale. Nel caso di pazienti diabetici o con storia di malattia cerebrovascolare o coronarica, l'evidenza disponibile depone per l'instaurazione del trattamento (unitamente alle modificazioni dello stile di vita anche nell'intervallo normale-alto)¹⁰²⁻¹¹⁰.

Come trattare?

Gli interventi sullo stile di vita includono: riduzione del peso nei soggetti in sovrappeso/obesi; riduzione dell'uso di cloruro di sodio a meno di 3.8 g/die (introito di sodio <1.5 g/die pari a 65 mmol/die)¹¹¹; restrizione del consumo di alcool a non più di 10-30 g/die di etanolo negli uomini (1-3 bicchierini standard di liquore, 1-3 bicchieri di vino o 1-3 bottigliette o lattine di birra) e di 10-20 g/die nelle donne (1-2 di queste bevande al giorno); e attività fisica regolare nei soggetti sedentari. In genere è opportuno consigliare ai pazienti ipertesi di consumare maggiori quantità di frutta e verdura (4-5 porzioni al giorno per un totale di 300 g)¹¹² e di ridurre l'apporto di grassi saturi e di colesterolo.

Farmaci antipertensivi

Il gran numero degli studi randomizzati sulla terapia antipertensiva, di confronto sia vs placebo che vs altri agenti farmacologici, confermano che a) i maggiori benefici del trattamento antipertensivo derivano dalla riduzione della PA di per sé, indipendentemente dal farmaco impiegato; b) i diuretici tiazidici (clortalidone e indapamide), i betabloccanti, i calcioantagonisti, gli ACE-inibitori e gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II possono ridurre efficacemente la PA e dimi-

nuiscono in maniera significativa la morbilità e mortalità cardiovascolare. Pertanto, questi farmaci risultano tutti indicati per l'avvio e il proseguimento del trattamento antipertensivo, sia in monoterapia che in associazione.

Due recenti trial di ampie dimensioni¹¹³⁻¹¹⁵ e una metanalisi¹¹⁶ hanno concluso che i betabloccanti possono avere una ridotta capacità di prevenire l'ictus, malgrado la loro efficacia nel ridurre tanto gli eventi coronarici quanto la mortalità. Questi farmaci hanno mostrato effetti favorevoli anche in pazienti con angina, scompenso cardiaco e recente IM^{87,117,118} e, di conseguenza, devono essere tuttora considerati una valida opzione della strategia iniziale e di mantenimento della terapia antipertensiva. Ciononostante, i betabloccanti possono indurre un aumento di peso¹¹⁹, esercitare degli effetti avversi sul metabolismo lipidico¹¹⁵ e determinare un incremento dell'incidenza di diabete di nuova insorgenza¹²⁰. Sebbene questi effetti siano limitati, devono spingere alla cautela nel caso di pazienti ipertesi con multipli fattori di rischio metabolici, inclusa la sindrome metabolica e le sue maggiori componenti^{121,122}. Questo si applica anche ai diuretici tiazidici, che presentano effetti dislipidemici e iperglicemizzanti, soprattutto quando somministrati a dosaggio elevato¹²⁰. In considerazione del fatto che i tiazidici sono stati spesso somministrati in associazione ai betabloccanti in trial che hanno dimostrato un eccesso relativo di diabete di nuova insorgenza, è difficile scindere il reale contributo di ciascun farmaco. Questi effetti metabolici possono riscontrarsi meno frequentemente con l'impiego di betabloccanti con proprietà vasodilatatrici^{123,124}.

Dai risultati dei trial che hanno valutato endpoint intermedi sono emerse altre differenze fra i vari agenti o composti antipertensivi: gli ACE-inibitori e gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II si sono dimostrati particolarmente efficaci nel ridurre l'ipertrofia ventricolare sinistra¹²⁵, inclusa la componente fibrotica^{126,127}, la microalbuminuria e la proteinuria^{106,128-130}, e nel preservare la funzionalità renale e ritardare le forme terminali di insufficienza renale¹³⁰⁻¹³³. I calcioantagonisti, oltre a rivelarsi efficaci nell'ipertrofia ventricolare sinistra, sembrano esercitare particolari effetti favorevoli nel rallentare la progressione dell'ipertrofia e aterosclerosi carotidea¹³⁴⁻¹³⁸. Molto meno numerose sono le evidenze a supporto dei benefici di altre classi di farmaci.

Per ottenere il controllo della PA sono spesso necessarie terapie di associazione¹³⁷. Vengono privilegiati i farmaci a lunga durata d'azione che si sono dimostrati in grado di ridurre efficacemente i valori pressori delle 24 h in monosomministrazione giornaliera. La semplificazione del trattamento favorisce la compliance del paziente alla terapia¹³⁸ e un controllo efficace della PA delle 24 h, oltre che di quella ambulatoriale, è importante dal punto di vista prognostico¹³⁹. I farmaci a lunga durata d'azione permettono di ridurre la varia-

bilità pressoria, con conseguenti effetti protettivi nei confronti della progressione di danno d'organo e del rischio di eventi cardiovascolari¹⁴⁰⁻¹⁴².

Pressione arteriosa desiderabile

L'obiettivo primario del trattamento del paziente iperteso è di conseguire la massima riduzione del rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare globale a lungo termine. Questo richiede il trattamento di tutti i fattori di rischio reversibili identificati, inclusi l'abitudine al fumo, la dislipidemia e il diabete, e il trattamento delle condizioni cliniche associate, nonché il trattamento degli elevati valori pressori di per sé.

Quando possibile, in tutti i pazienti ipertesi eleggibili al trattamento farmacologico, la PA dovrebbe essere ridotta a valori <140/90 mmHg ed eventualmente a valori ancora più bassi se tollerati. Nei diabetici e nei pazienti con MCV clinicamente nota, il trattamento antipertensivo deve essere più aggressivo, mirando a valori pressori <130/80 mmHg, se fattibile.

Durata del trattamento

In genere, la terapia antipertensiva deve essere seguita indefinitamente. Nella pratica clinica generale, l'ipertensione non viene adeguatamente trattata e solo una minoranza dei pazienti raggiunge valori pressori <140/90 mmHg¹⁴³. Aumentare la compliance al trattamento antipertensivo e conseguire un controllo più ampio della PA nella popolazione rappresentano pertanto le maggiori sfide della pratica clinica per il futuro.

Lipidi plasmatici

Premesse scientifiche

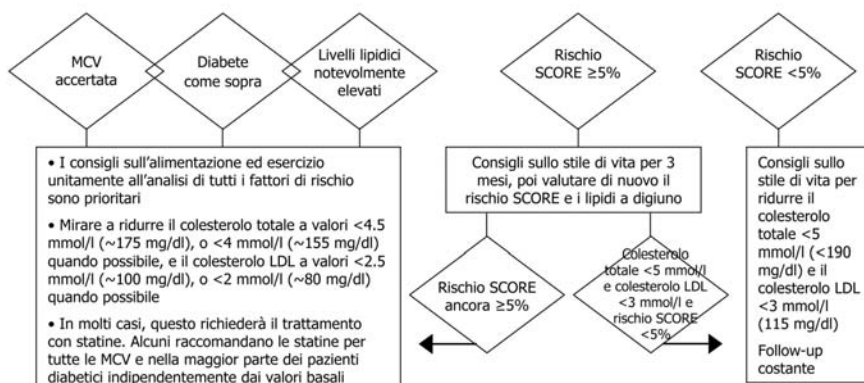
La correlazione tra elevati livelli di colesterolo plasmatico e malattia vascolare aterosclerotica soddisfa tutti i criteri di causalità. L'evidenza che una riduzione dei livelli di colesterolo plasmatico comporta una riduzione del rischio è altrettanto inconfutabile. Più elevato è il rischio, maggiore è il beneficio. Una riduzione del 10% del colesterolo totale plasmatico è seguita da una riduzione del 25% dell'incidenza di coronaropatia a 5 anni, e una diminuzione di 1 mmol/l (~40 mg/dl) del colesterolo LDL si accompagna ad una riduzione del 20% di eventi coronarici¹⁴⁴. Malgrado l'esistenza di una forte correlazione tra ridotti livelli di colesterolo HDL e rischio globale, allo stato attuale non esistono dati di trial che consentano di definire un livello di colesterolo HDL da raggiungere. Elevati trigliceridi plasmatici dipendono per la necessità di ricercare quei fattori di rischio che possono essere associati alla cosiddetta sindrome metabolica.

Aspetti pratici: trattamento

Come per la PA, il principio basilare del trattamento consiste nel valutare e mettere sotto controllo tutti gli elementi costitutivi del rischio cardiovascolare globale

Tabella 7. Trattamento del rischio cardiovascolare globale-lipidi.

In tutti i casi, ricercare e trattare tutti i fattori di rischio. I pazienti con MCV accertata, diabete di tipo 2 o di tipo 1 associato a microalbuminuria o con iperlipidemia grave sono da considerarsi ad alto rischio. Nei restanti pazienti, il rischio globale può essere stimato mediante le carte SCORE



Non sono definiti gli obiettivi terapeutici per il colesterolo HDL e i trigliceridi, ma vengono considerati marker di aumentato rischio cardiovascolare valori di colesterolo HDL <1.0 mmol/l (40 mg/dl) per gli uomini e <1.2 mmol/l (45 mg/dl) per le donne e di trigliceridi a digiuno >1.7 mmol/l (150 mg/dl)

Nota dei Revisori: si ricorda ai medici italiani che il rischio del 5% valutato con la carta SCORE corrisponde al 20% del rischio valutato con la carta CUORE

mediante consigli appropriati su abitudine al fumo, attività fisica, alimentazione e controllo pressorio.

In generale, il colesterolo plasmatico totale dovrebbe essere <5 mmol/l (~190 mg/dl) e il colesterolo LDL <3 mmol/l (~115 mg/dl). Nei pazienti della categoria a più alto rischio, soprattutto quelli con MCV nota e affetti da diabete, gli obiettivi terapeutici devono essere inferiori: colesterolo totale <4.5 mmol/l (~175 mg/dl) oppure, quando fattibile, <4 mmol/l (~155 mg/dl), e colesterolo LDL <2.5 mmol/l (~100 mg/dl) oppure, quando fattibile, <2 mmol/l (~80 mg/dl). Se non è possibile conseguire questi obiettivi, si può ottenere una riduzione del rischio globale intervenendo sugli altri fattori di rischio.

Le statine devono essere somministrate a tutti i pazienti con malattia cardiovascolare?

Per tutti i valori lipidici, la riduzione del rischio relativo appare costante, mentre nei pazienti con bassi livelli lipidici il decremento del rischio assoluto è modesto, con una minima riduzione della mortalità totale. L'utilizzo generalizzato delle statine potrebbe essere inattuabile per alcuni sistemi economici.

Per quanto non siano stati definiti specifici obiettivi terapeutici per il colesterolo HDL e i trigliceridi, vengono considerati marcatori di aumentato rischio cardiovascolare i seguenti valori: colesterolo HDL <1.0 mmol/l (~40 mg/dl) negli uomini e <1.2 mmol/l (~45 mg/dl) nelle donne; trigliceridi a digiuno >1.7 mmol/l (~150 mg/dl). Le concentrazioni di colesterolo HDL e di trigliceridi possono anche essere utilizzate per indirizzare la terapia farmacologica.

I soggetti asintomatici con multipli fattori di rischio per MCV con valori pre-trattamento di colesterolo totale e LDL, rispettivamente, intorno a 5 e 3 mmol/l (190

e 115 mg/dl) sembrano trarre beneficio da una terapia ipolipidemizzante con una ulteriore riduzione del colesterolo totale a valori <4.5 mmol/l (175 mg/dl), o ancora più bassi quando possibile, e con una riduzione del colesterolo LDL a valori <2.5 mmol/l (100 mg/dl), o ancora più bassi quando possibile.

La Tabella 7 sintetizza il trattamento dei lipidi plasmatici nella pratica clinica. Il primo passo consiste nel valutare il rischio cardiovascolare globale e nell'identificare quelle componenti del rischio che devono essere modificate. Se il rischio di morte cardiovascolare a 10 anni è <5%* e non supera il 5% se proiettato a 60 anni di età devono essere forniti consigli professionali sulla dieta, sull'attività fisica regolare e sulla cessazione del fumo allo scopo di mantenere il rischio basso. Occorre valutare nuovamente il livello di rischio dopo 5 anni.

È bene sottolineare che la stima del rischio globale non è adatta ai pazienti con ipercolesterolemia familiare, in quanto valori di colesterolo totale >8 mmol/l (~320 mg/dl) e di colesterolo LDL >6 mmol/l (~240 mg/dl) collocano per definizione il paziente nella categoria ad alto rischio cardiovascolare globale, soprattutto quando i livelli elevati di colesterolo sono presenti fin dall'infanzia. In questo caso di rischio elevato, la terapia ipolipemizzante è indicata anche nei soggetti giovani asintomatici.

Se il rischio di morte cardiovascolare a 10 anni è ≥5%** o risulta ≥5% se proiettato a 60 anni di età, deve essere effettuata un'analisi completa delle lipoproteine plasmatiche (colesterolo totale, LDL e HDL, trigliceridi) e devono essere intensificati i consigli sullo stile di vita,

nota dei Revisori:

* <20% con le carte del Progetto CUORE.

** pari a ≥20% con le carte o il punteggio del Progetto CUORE.

in particolare quelli riguardanti l'alimentazione e l'attività fisica. Se i livelli di colesterolo totale e LDL scendono al di sotto, rispettivamente, di 5 mmol/l (~190 mg/dl) e 3 mmol/l (~115 mg/dl) e la stima del rischio globale di MCV è <5%, occorre programmare visite di controllo con periodicità annuale per accertarsi che, in assenza di terapia, il rischio cardiovascolare non aumenti. Al contrario, se il rischio cardiovascolare globale rimane $\geq 5\%$ *, deve essere presa in considerazione la terapia ipolipemizzante per ridurre ulteriormente i livelli di colesterolo totale e LDL. Per questa categoria di soggetti che permangono ad alto rischio, l'obiettivo è di ridurre il colesterolo totale a valori <4.5 mmol/l (~175 mg/dl), o <4 mmol/l (~155 mg/dl) se fattibile, e il colesterolo LDL a valori <2.5 mmol/l (~100 mg/dl), o con l'opzione di <2 mmol/l (~80 mg/dl) se fattibile. Come riportato in precedenza, questi valori più bassi non costituiscono l'obiettivo terapeutico da conseguire nei pazienti con elevati livelli colesterolemici pre-trattamento. Va rimarcato che i benefici della terapia ipolipemizzante dipendono dai livelli iniziali di rischio: più elevato è il rischio, maggiore è il beneficio.

In ragione del fatto che nei soggetti diabetici il rischio cardiovascolare può essere elevato al pari di quello di soggetti non diabetici con pregressa MCV, specie se presentano altri fattori di rischio o microalbuminuria, è necessario attivare misure di prevenzione precoci e intensive con farmaci ipolipemizzanti, persino in pazienti con diabete di tipo 2 a rischio moderato^{145,146}.

Per quanto i primi studi osservazionali abbiano suggerito che il colesterolo plasmatico non è associato all'incidenza globale di ictus e che una riduzione del colesterolo non comporta una diminuzione del rischio di ictus, la maggior parte dei trial sulle statine hanno evidenziato una riduzione significativa dell'incidenza di ictus nei pazienti coronaropatici o ad alto rischio di coronaropatia¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ a causa di una diminuzione del tasso di ictus ischemico¹⁵⁰. Pertanto, nei pazienti con malattia cerebrovascolare o affetti da PAD occorre porre attenzione al trattamento dei lipidi plasmatici al pari dei pazienti coronaropatici.

In tutti i pazienti con sindrome coronarica acuta, il trattamento con statine deve essere iniziato durante l'ospedalizzazione¹⁵¹⁻¹⁵³ e, dopo la dimissione, deve essere combinato a modifiche efficaci dello stile di vita e in particolar modo a interventi dietetici.

Le statine esercitano effetti favorevoli in entrambi i sessi e a quasi tutte le età¹⁴⁵, anche se ne restano da dimostrare i benefici nelle donne sane e asintomatiche.

L'attuale armamentario di farmaci ipolipemizzanti comprende gli inibitori della 3-idrossi-3-metil-glutaril-coenzima A reduttasi (statine), i fibrati, i sequestranti degli acidi biliari (resine a scambio anionico), la niacina (acido nicotinico) e gli inibitori selettivi dell'assorbimento intestinale del colesterolo (ad esempio, l'eze-

timibe). Le statine si sono dimostrate efficaci nel ridurre non solo l'iperlipidemia ma anche gli eventi cardiovascolari e la mortalità, nonché la necessità di interventi di bypass coronarico e angioplastica coronarica; alle dosi più elevate sembrano rallentare la progressione dell'aterosclerosi e indurre una regressione^{105,154}. Pertanto, le statine devono essere considerate i farmaci di prima scelta; sono inoltre facili da usare e si sono dimostrate sicure in trial di ampie dimensioni¹⁴⁴. La disfunzione epatica è occasionale e reversibile; la rhabdomiolisi è rara; nel caso di dolore muscolare grave deve essere interrotta la terapia. Dato che la prescrizione delle statine è a lungo termine, devono essere attentamente valutate le possibili interazioni con altri farmaci (ciclosporina, macrolidi, antifungini azolici, calcioantagonisti, inibitori delle proteasi, sildenafil, warfarin, digossina, acido nicotinico, fibrati, ecc.), in quanto molti pazienti possono ricevere terapie farmacologiche concomitanti per condizioni cliniche associate durante il trattamento con statine¹⁵⁵.

Gli inibitori selettivi dell'assorbimento del colesterolo possono essere impiegati in associazione con le statine quando queste ultime da sole non consentono di raggiungere gli obiettivi terapeutici. I sequestranti degli acidi biliari riducono il colesterolo totale e LDL, ma tendono ad aumentare i trigliceridi. I fibrati e l'acido nicotinico sono fondamentalmente usati per diminuire i trigliceridi e aumentare il colesterolo HDL, mentre l'olio di pesce (acidi grassi omega-3) viene utilizzato per ridurre i trigliceridi.

In alcuni pazienti, per raggiungere gli obiettivi terapeutici, si rende necessaria una terapia d'associazione ipolipemizzante. La combinazione di statine + fibrati può accompagnarsi ad una probabilità moderatamente elevata di sviluppare miopia e rhabdomiolisi occasionale. Pertanto, i pazienti devono essere accuratamente selezionati e istruiti al riconoscimento dei sintomi. Questi eventi avversi sono tuttavia estremamente rari e non devono precludere la prescrizione di una terapia d'associazione quando veramente necessaria.

In alcuni pazienti non è possibile conseguire gli obiettivi del trattamento neppure con terapia ipolipemizzante a dosi massimali, ma questi possono ugualmente trarne beneficio nella misura in cui si otterrà una riduzione del colesterolo. Un'attenzione maggiore agli altri fattori di rischio offre una possibilità aggiuntiva di ridurre il rischio globale.

Diabete

Premesse scientifiche

Le recenti linee guida sul diabete, pre-diabete e MCV della Task Force Congiunta ESC/Associazione Europea per lo Studio del Diabete hanno analizzato in modo dettagliato la vasta letteratura disponibile sul diabete, condizioni che lo precedono e MCV. In aggiunta al testo esteso del presente documento, si rimanda quindi il lettore a quelle linee guida⁵.

* nota dei Revisori: pari a $\geq 20\%$ con le carte o il punteggio del Progetto CUORE.

Aspetti pratici: trattamento

È stato dimostrato che, nei soggetti con alterata tolleranza al glucosio, la progressione verso il diabete può essere prevenuta o ritardata con interventi legati allo stile di vita, i cui effetti favorevoli perdurano nel tempo anche dopo il periodo di intervento.

Nei pazienti con diabete di tipo 1 o 2, i risultati dei trial randomizzati hanno chiaramente documentato che un buon controllo metabolico previene le complicanze microvascolari, mentre per la malattia macrovascolare le evidenze disponibili sono meno definite. Nel diabete di tipo 1, un ottimale controllo metabolico ha dimostrato di esercitare effetti favorevoli duraturi sul rischio di sviluppare MCV, anche se in qualche modo derivanti dall'influenza sulle complicanze microvascolari. Nel diabete di tipo 2, sia gli studi epidemiologici che i trial di intervento hanno ampiamente dimostrato l'effetto benefico del controllo glicemico sul rischio cardiovascolare. Pertanto, vi sono fondate ragioni per mirare ad un buon controllo glicemico in entrambi i tipi di diabete. Nel diabete di tipo 1, il controllo glicemico richiede un'adeguata terapia insulinica combinata con i consigli di uno specialista dietologo, mentre nel diabete di tipo 2 un buon regime alimentare, la riduzione del sovrappeso ed una maggiore attività fisica devono costituire il punto di partenza terapeutico, seguito da trattamento farmacologico (agenti ipoglicemici orali e insulina quando necessari) volto ad ottenere un buon controllo glicemico. Gli obiettivi del trattamento raccomandati per il diabete di tipo 2 sono riportati nella Tabella 8. Per quanto riguarda i valori target di HbA_{1c} e glucosio, nei pazienti in terapia insulinica o trattati con farmaci che stimolano la secrezione insulinica (sulfoniluree, nateglinide e repaglinide) è necessario porre particolare attenzione nell'evitare episodi ipoglicemici, avvalendosi dell'automonitoraggio della glicemia. Gli obiettivi terapeutici per la PA ed i lipidi sono in genere più ambiziosi nel caso di pazienti diabetici rispetto ai non diabetici.

Sindrome metabolica

Premesse scientifiche

La sindrome metabolica descrive una costellazione di fattori di rischio cardiovascolare in soggetti con obesità

o insulino-resistenza. Identifica individui con aumentato rischio di sviluppare malattie cardiovascolari in relazione alla costellazione dei fattori di rischio, ma non indica un rischio cardiovascolare al di là dei fattori di rischio coinvolti.

Aspetti pratici: trattamento

Sindrome metabolica

- Per sindrome metabolica si intende la combinazione di un insieme di fattori di rischio – obesità centrale, ipertensione, basso colesterolo HDL, elevati valori di trigliceridi e glucosio – che aumentano il rischio di sviluppare diabete e MCV
- Ne deriva che, nel caso venga identificato un singolo elemento costitutivo della sindrome, occorre procedere ad una ricerca sistematica degli altri fattori di rischio, nonché adottare un approccio efficace volto al trattamento dell'insieme dei fattori di rischio
- Nei pazienti con sindrome metabolica, l'attività fisica e il controllo del peso possono ridurre in modo radicale il rischio di sviluppare diabete

La diagnosi di sindrome metabolica è della massima importanza nei soggetti non diabetici quale indice di aumentato rischio di sviluppare diabete di tipo 2 e MCV. Ciononostante, l'attenzione rivolta alla sindrome metabolica non deve sminuire il ruolo fondamentale di strumenti di stima del rischio altrettanto validi per identificare i soggetti ad elevato rischio di MCV. Fra le differenti definizioni di sindrome metabolica formulate da gruppi di esperti nazionali e internazionali, quelle proposte per uso clinico fanno riferimento ai criteri originali indicati dall'NCEP-ATP III e modificati dall'American Heart Association (AHA)/NHLBI^{156,157} (Tabella 9) e a quelli forniti dal Consensus Panel della Federazione Internazionale del Diabete (IDF)¹⁵⁸ (Tabella 10). Occorre sottolineare che la prevalenza della sindrome in base a ciascuna definizione varia considerevolmente e ne deriva che i soggetti identificati come affetti da sindrome metabolica presentano caratteristiche notevolmente differenti, con una prevalenza nettamente superiore secondo i criteri modificati AHA/NHLBI che prevedono cut-off più bassi per la glicemia a digiuno o secondo i criteri IDF che prevedono cut-off rigorosi per la

Tabella 8. Obiettivi terapeutici nel paziente con diabete di tipo 2.

	Unità	Obiettivo
HbA _{1c} (standardizzata con DCCT)	HbA _{1c} (%)	≤6.5 quando possibile
Glicemia a digiuno	A digiuno/preprandiale mmol/l (mg/dl)	<6.0 (110) quando possibile
Pressione arteriosa	Postprandiale mmol/l (mg/dl)	<7.5 (135) quando possibile
Colesterolo totale	mmHg	≤130/80
	mmol/l (mg/dl)	<4.5 (175)
Colesterolo LDL	mmol/l (mg/dl)	<4.0 (155) quando possibile
		<2.5 (100)
		<2.0 (80) quando possibile

Tabella 9. Definizione di sindrome metabolica secondo i criteri originali e modificati dell'NCEP-ATP III.

Almeno tre dei seguenti cinque fattori:
Obesità centrale: circonferenza addominale >102 cm nei maschi, >88 cm nelle femmine
Elevati trigliceridi: ≥ 1.7 mmol/l (≥ 150 mg/dl)
Ridotto colesterolo HDL: <1.03 mmol/l (<40 mg/dl) nei maschi, <1.29 mmol/l (<50 mg/dl) nelle femmine
Elevata pressione arteriosa: sistolica ≥ 130 mmHg e/o diastolica ≥ 85 mmHg, oppure preesistente trattamento antipertensivo
Alterata glicemia a digiuno: glucosio plasmatico a digiuno ≥ 6.1 mmol/l (110 mg/dl) [≥ 5.6 mmol/l (≥ 100 mg/dl)]* o precedente diagnosi di diabete di tipo 2

* la versione modificata dell'AHA/NHLBI considera un valore di cut-off più basso per la definizione di alterata glicemia a digiuno.

Tabella 10. Definizione di sindrome metabolica secondo i criteri della Federazione Internazionale del Diabete.

Obesità centrale definita secondo valori di circonferenza addominale specifici per etnia pari a ≥ 94 cm negli uomini di razza caucasica e ≥ 80 cm nelle donne di razza caucasica associata a due fra i seguenti quattro fattori:
Elevati trigliceridi: ≥ 1.7 mmol/l (≥ 150 mg/dl) o trattamento mirato a tale alterazione lipidica
Ridotto colesterolo HDL: <1.03 mmol/l (<40 mg/dl) negli uomini, <1.29 mmol/l (<50 mg/dl) nelle donne o trattamento mirato a tale alterazione lipidica
Elevata pressione arteriosa: sistolica >130 mmHg e/o diastolica >85 mmHg, oppure preesistente trattamento antipertensivo
Alterata glicemia a digiuno: glucosio plasmatico a digiuno ≥ 5.6 mmol/l (100 mg/dl) o precedente diagnosi di diabete di tipo 2

definizione di obesità centrale. La definizione originale NCEP-ATP III, relativamente alla predizione del rischio cardiovascolare, risulta essere più precisa, con un valore positivo predittivo più alto di quello della versione modificata AHA/NHLBI e della definizione IDF.

Lo stile di vita esercita una forte influenza su tutte le componenti della sindrome metabolica ed è per questo motivo che, nel trattamento di tale condizione, si deve attribuire una particolare importanza a interventi professionali volti a modificare le abitudini di vita, in particolare ridurre il peso corporeo e aumentare l'attività fisica. Fattori quali elevati valori pressori, dislipidemia e iperglicemia (nel range diabetico) possono tuttavia richiedere una terapia farmacologica aggiuntiva come raccomandato in queste linee guida.

Fattori psicosociali

Premesse scientifiche

Un numero sempre più vasto di evidenze dimostrano che i fattori psicosociali possono influenzare il rischio di CI in maniera indipendente, anche dopo correzione statistica per gli effetti dei classici fattori di rischio¹⁵⁹. Oltre a determinare un aumento del rischio di un primo

evento e un peggioramento della prognosi, questi fattori possono ostacolare la compliance alla terapia e vanificare gli sforzi per migliorare lo stile di vita e promuovere la salute e il benessere sia tra i pazienti che nella popolazione generale.

I fattori psicosociali che si sono dimostrati in grado di influenzare il rischio di sviluppo di CI e di peggiorare il decorso clinico e la prognosi dei pazienti con CI sono i seguenti:

- il livello socio-economico basso
- l'isolamento sociale e la mancanza di supporto sociale
- lo stress lavorativo e familiare
- le emozioni negative, incluse la depressione e l'ostilità.

È ormai dimostrato che i fattori di rischio psicosociali non si presentano singolarmente, ma bensì tendono a riunirsi nella medesima categoria di soggetti o gruppi, ad esempio soggetti di condizione socio-economica bassa. Oltre a stili di vita poco sani, quali abitudine al fumo e alimentazione inappropriata, i soggetti con fattori di rischio psicosociali come la depressione presentano più frequentemente caratteristiche fisiologiche coinvolte nel determinismo della MCV, ad esempio alterazioni del sistema autonomo ed endocrino e degli indicatori di infiammazione.

Sempre più numerose sono anche le evidenze in favore di misure preventive e terapeutiche in grado di contrastare i fattori di rischio psicosociali e di promuovere comportamenti e stili di vita sani^{44,45,160}. Alcuni interventi psicosociali hanno dimostrato di esercitare effetti favorevoli sul disagio e sui fattori di rischio fisiologici^{44,46}, e alcuni studi hanno dimostrato anche un miglioramento dell'esito cardiovascolare soprattutto in uomini di etnia caucasica e in pazienti che hanno conseguito gli obiettivi a lungo termine. Specifiche terapie comportamentali di gruppo possono risultare utili nel ridurre il disagio e l'esaurimento nelle donne affette da CI. Nei pazienti con CI e concomitante depressione grave possono essere somministrati gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina per trattare la depressione e migliorare la qualità di vita. I risultati di trial non randomizzati indicano che, in alcuni casi, queste sostanze hanno indotto anche un miglioramento della prognosi in pazienti affetti da depressione.

Aspetti pratici: trattamento dei fattori di rischio psicosociali nella pratica clinica

- Valutare in ogni paziente, mediante colloquio clinico o questionario, l'eventuale presenza di fattori di rischio psicosociali, quali depressione, ostilità, livello socio-economico basso, isolamento sociale e stress cronico. Una selezione degli strumenti di screening è riportata da Albus et al.¹⁶¹.
- Vengono qui sotto indicati i quesiti fondamentali per la valutazione dei fattori di rischio psicosociali. È importante sottolineare che, se si vuole instaurare

un rapporto costruttivo con il paziente, questi interrogativi piuttosto diretti dovranno essere posti con tatto:

- *Condizione socio-economica bassa*: ha frequentato solo la scuola dell'obbligo? è un lavoratore manuale?
- *Isolamento sociale*: vive da solo? ha un amico intimo? ha qualcuno che la possa aiutare se si sente male?
- *Stress lavorativo e familiare*: è in grado di rispondere alle esigenze lavorative? riceve una retribuzione adeguata? ha problemi gravi con sua moglie?
- *Depressione*: si sente giù, depresso e senza speranza? ha perso interesse e piacere nella vita?
- *Ostilità*: si arrabbia spesso per sciocchezze? se qualcuno la infastidisce, glielo dice? si sente spesso disturbato dalle abitudini altrui?
- Discutere con il paziente della qualità di vita e dell'esito medico.
- Applicare i principi di una comunicazione efficace e counseling comportamentale, come riportato in precedenza.
- I pazienti di livello socio-economico basso richiedono particolari misure preventive.
- Nei pazienti ad alto rischio o con MCV accertata associata a fattori di rischio psicosociali, prescrivere interventi comportamentali e multimodali, integrati da counseling individuale o di gruppo sui fattori di rischio psicosociali e su come affrontare lo stress e la malattia.
- Indirizzare il paziente ad uno specialista nel caso di distress emotivo clinicamente significativo. I pazienti con depressione clinica devono essere sottoposti a psicoterapia o terapia antidepressiva, preferibilmente con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, nelle modalità definite dalle linee guida. Coloro che rifiutano la terapia devono essere attentamente seguiti e deve essere loro riproposto il trattamento qualora lo stato depressivo persista dopo 4-6 settimane.

Marker di infiammazione e fattori emostatici

Premesse scientifiche

I fattori di rischio si possono dividere in diverse categorie gerarchiche a seconda se siano classici, accertati, emergenti, putativi o marker di rischio. Il livello di classificazione più elevato raggiunto dal gruppo eterogeneo dei fattori presi in considerazione in queste linee guida corrisponde ad "emergente", ma molti di essi sono attualmente in corso di valutazione in studi epidemiologici e clinici. Questi fattori sono associati a differenti sistemi biologici, come quelli che regolano le piastrine, la coagulazione, la fibrinolisi, la funzione endoteliale e la risposta infiammatoria, interagendo in maniera non ancora del tutto definita ma suscitando estremo interes-

se e progresso scientifico. Sono state dimostrate delle strette correlazioni tra marker di infiammazione ed obesità e diabete che, oltre alla loro potenziale utilità nel predire il rischio di MCV a lungo termine, rafforzano la motivazione alla ricerca scientifica.

Studi anatomo-patologici^{162,163} ed epidemiologici¹⁶⁴⁻¹⁶⁷ hanno ampiamente documentato che i marker circolanti di attivazione dell'infiammazione e dell'emostasi sono strettamente associati allo sviluppo di IM fatale e non fatale. Un'ampia casistica, basata su un database nazionale di assistenza primaria, ha evidenziato che la comparsa di un primo evento cardiovascolare, IM o ictus, si verificava più frequentemente dopo una recente infezione del tratto respiratorio o urinario, con il più alto livello di rischio nei 3 giorni successivi alla diagnosi (rischio relativo 5.0 e 3.2) e graduale riduzione del rischio nelle settimane successive¹⁶⁸. In un recente report europeo, riguardante lo studio WHO MONICA, i livelli di alcuni fattori emostatici della popolazione sono risultati differenti fra i vari paesi e centri partecipanti, mostrando in questi ultimi una significativa correlazione con l'incidenza di CI.

Studi epidemiologici prospettici hanno anche riportato un'associazione tra i marker di infiammazione e lo sviluppo di diabete mellito di tipo 2, così come tra l'interleuchina-6, una citochina pro-infiammatoria, e SCC. Alcuni studi hanno dimostrato un potenziamento della stima del rischio di CI e di CI associata ad ictus quando questi nuovi marker venivano inseriti nelle funzioni di rischio che includevano tutti i fattori di rischio noti. Un recente report americano ha proposto la possibilità di impiegare in alternativa la PCR¹⁶⁹, suscitando tuttavia critiche sia negli Stati Uniti che in Europa^{170,171}.

L'introduzione nella pratica routinaria della PCR e di altri fattori di rischio emergenti per la stima del rischio cardiovascolare sembrerebbe, pertanto, prematura. Sono stati delineati dei criteri di valutazione scrupolosa di questi fattori, che comprendono la loro applicabilità ai maggiori eventi cardiovascolari clinici; la capacità di predire il rischio al follow-up a breve, medio e lungo termine; misurazioni standardizzate; analisi della variabilità; grado di correlazione con i fattori di rischio noti; miglioramento della predittività complessiva. Sono state condotte diverse metanalisi di studi epidemiologici osservazionali, ad esempio relative alla PCR¹⁷² e al fibrinogeno¹⁷³, che forniranno la prova di una possibile utilità dei fattori di rischio emergenti nella pratica clinica, anche se le attuali indagini sui determinanti dei marker di infiammazione, sia in termini di fattori protettivi quali attività fisica, fattori dietetici, alcool e perdita di peso, o di fattori di rischio potenzialmente trattabili quali le infezioni (ad esempio la periodontite), incentivano ad indirizzare le ricerche future verso un'accurata valutazione di questo gruppo di marker.

Un altro aspetto importante di queste metanalisi è dato dal fatto che la PCR (così come il fibrinogeno e forse altri marker biochimici) può risultare notevol-

mente influenzata da altre variabili non misurate ed essere soggetta a causalità opposta (cioè la malattia pre-clinica provoca un aumento della PCR). Di conseguenza, le metanalisi di grandi dimensioni, come quelle sopramenzionate, cadono nell'errore di favorire l'idea che esista una forte relazione causale. Alcuni gruppi hanno sviluppato un approccio alternativo mediante esame diretto dei genotipi, dimostrando l'assenza di una correlazione tra le associazioni stimate tra i geni della PCR che codificano gli alti livelli di PCR circolante e la MCV o i fattori di rischio. Ciononostante, un'ampia metanalisi di studi condotti su sette geni coinvolti nell'emostasi ha dimostrato una moderata associazione tra le varianti genetiche del fattore V e della protrombina e il rischio di coronaropatia¹⁷⁴.

Fattori genetici

L'informazione genetica può essere suddivisa in tre categorie: informazione sull'anamnesi familiare, sui fenotipi e sui genotipi.

Anamnesi familiare: premesse scientifiche

L'importanza di un'anamnesi familiare come fattore di rischio coronarico per CI è stata dimostrata in molti studi, nei quali il rischio di CI precoce (in parenti di primo grado, uomini <55 anni e donne <65 anni) era compreso tra 1.5 e 1.7 e risultava indipendente dai classici fattori di rischio per CI^{175,176}.

Il rischio di CI aumenta a fronte di anamnesi positiva:

- in un parente di primo grado (genitori, figli, fratelli o sorelle), in un parente di secondo grado (nonni, zii) o in un parente di terzo grado (cugini);
- se il numero dei membri della famiglia con CI aumenta;
- man mano che l'età alla quale i membri della famiglia manifestano CI è minore.

Anamnesi familiare: aspetti pratici

Una valutazione dei fattori di rischio, unitamente ad un'anamnesi familiare di CI precoce comprendente una dettagliata storia e ricostruzione dell'albero genealogico, deve essere eseguita nei parenti di primo grado di tutti i pazienti che hanno sviluppato malattia coronarica prima dei 55 anni se uomini o prima dei 65 anni se donne. I membri di famiglie con elevata prevalenza di coronaropatia devono essere consigliati a modificare il loro stile di vita e, se ritenuto opportuno, devono essere sottoposti a trattamento dei fattori di rischio.

Fenotipi: premesse scientifiche

Lo studio di determinanti genetici dei fenotipi coinvolti nella fisiopatologia della CI (dislipidemia, ipertensione, disfunzione endoteliale, diabete, ipertrofia cardiaca e vascolare, aterosclerosi) può dimostrarsi rilevante dal punto di vista clinico e ognuno di essi possiede una propria base genetica e ambientale.

Per molti di questi fenotipi (tratti misurabili) è stata evidenziata una determinazione genetica piuttosto forte, che viene solitamente stimata dall'"ereditarietà". Per esempio, per le apoproteine e il profilo lipidico, i valori di ereditarietà sono nel range del 40-60%¹⁷⁷, mentre per la lipoproteina(a) plasmatica è >90%¹⁷⁸. In base ad alcune metanalisi, i livelli di lipoproteina(a) sono associati ad un incremento di 1.6 volte del rischio di CI¹⁷⁹, un effetto di entità pari a quella determinata dal fumo di sigaretta. Ne deriva che il gene per la lipoproteina(a) sembrerebbe essere uno dei maggiori fattori genetici di rischio per CI.

I dati disponibili depongono per una moderata-elevata ereditarietà dei fattori di rischio emergenti, quali la molecola di adesione intercellulare (ICAM), IL-6, fosfolipasi A2 (PLA2), ecc.^{180,181}.

Genotipi: premesse scientifiche

I livelli dei fattori di rischio per CI sono influenzati da componenti sia genetiche che ambientali. È necessario comprendere il concetto di interazione gene-ambiente per utilizzare al meglio l'informazione genetica ai fini di un'accurata valutazione del rischio¹⁸², e questo aspetto è destinato ad acquisire sempre più rilevanza nella ricerca. I polimorfismi genetici sono delle varianti di sequenza che si verificano con una frequenza >1% e comprendono singoli polimorfismi nucleotidici, polimorfismi inserzione/delezione e numero di copie delle varianti¹⁸³, che recenti evidenze hanno dimostrato essere molto comuni.

Un gran numero di geni "candidati" sono già stati esaminati in relazione ai fattori di rischio per CI e al rischio stesso di CI.

Alcune varianti genetiche coinvolte nel metabolismo lipidico (apolipoproteine E e B, lipoproteinlipasi, proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo), nel processo coagulativo (inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1, glicoproteina IIb/IIIa, fattore V) e in differenti aspetti della funzione endoteliale (ossido nitrico-sintetasi endoteliale, metilene-tetraidrofolato reductasi, ACE)¹⁸⁴ sembrano essere correlate ad un effetto modesto, seppur statisticamente significativo, sul rischio.

Test di predittività del rischio basati sull'esame del DNA

Le funzioni attualmente disponibili per la stima del rischio di CI, che si basano sui classici fattori di rischio^{185,186}, hanno un tasso di predittività estremamente basso, ad esempio 11% ad un follow-up di 10 anni in una popolazione di uomini sani in Inghilterra, e l'inclusione dei fattori di rischio genetici potrebbe portare ad un miglioramento¹⁸⁷.

Dall'elaborazione dei modelli¹⁸⁸ è emerso che, se i genotipi che predispongono alla malattia sono comuni (>25%), sono necessari all'incirca solamente 20 geni per spiegare il 50% dell'impatto della malattia sulla popolazione, anche quando il rapporto di rischio indivi-

duale è relativamente basso (cioè, a fronte di un aumento del rischio solo del 20-50%).

Aspetti pratici

Test di predittività del rischio basati sull'esame del DNA

Allo stato attuale, i test basati sul DNA non forniscono alcun valore aggiuntivo in termini diagnostici e terapeutici. A lungo termine, la conoscenza dell'eziologia della patologia dal punto di vista delle sue componenti genetiche potrebbe rivelarsi utile per identificare i soggetti ad alto rischio e adattare il trattamento alla costituzione genetica individuale.

Farmacogenetica

Ad oggi, in ambito cardiovascolare, sono disponibili solo pochi dati su quale sia il farmaco più efficace in relazione alla costituzione genetica individuale e su come evitare pericolosi effetti collaterali.

Molto altro lavoro sarà necessario per concretizzare l'intero potenziale di questo settore.

Dislipidemia familiare grave e cardiopatia ischemica

Esistono un'infinità di condizioni ereditarie estremamente rare, caratterizzate da alterazioni dei lipidi plasmatici e del rischio di CI. Ci limiteremo qui a riportare le tre di più comune riscontro.

Ipercolesterolemia familiare (IF).

PREMESSE SCIENTIFICHE. La prevalenza stimata di IF è di 1/500¹⁸⁹. Tale patologia è caratterizzata da ipercolesterolemia dovuta ad aumentate concentrazioni di LDL, xantomatosi, CI giovanile o familiarità per una o più di queste condizioni. Angina, attacchi cardiaci o eventi fatali si verificano specificamente negli uomini tra i 30 e i 50 anni e nelle donne tra i 50 e i 70 anni¹⁹⁰, così come i fumatori, gli ipertesi e i soggetti con altri fattori di rischio costituiscono categorie a rischio particolarmente elevato. Sebbene siano stati sviluppati diversi metodi aventi sensibilità e specificità differenti per porre diagnosi di IF¹⁹¹⁻¹⁹³, il *gold standard* che fornisce la maggiore utilità clinica è rappresentato dalla combinazione di fattori clinici e biochimici con il riscontro di una patologia che provochi mutazioni nel DNA.

L'IF è una malattia ereditaria di tipo autosomico dominante ed è generalmente causata da una mutazione del gene che codifica il recettore delle LDL (LDLR). Ad oggi, sono state identificate complessivamente oltre 700 mutazioni differenti (vedere <http://www.ucl.ac.uk/fh>), anche se nell'ambito dei singoli paesi quelle identificate sono meno numerose^{194,195}. È possibile effettuare uno screening delle delezioni e dei riarrangiamenti del gene LDLR mediante una tecnica denominata "multiplex ligation-dependent probe amplification" (MLPA)¹⁹⁶ ed è accertato che almeno il 5% dei pazienti affetti da IF presenta questo tipo di delezione¹⁹⁷.

In Inghilterra, nord Europa e Stati Uniti è stata riscontrata una particolare mutazione nel gene dell'apo-

lipoproteina B100 (APOB), il ligando del LDLR, in circa il 3% dei pazienti con IF. Questa forma di IF è stata definita APOB difettiva familiare¹⁹⁸; essa provoca un quadro clinico meno grave rispetto all'IF-LDLR, ma l'ipercolesterolemia si manifesta nell'infanzia e, alcuni individui, vengono colpiti da CI precoce.

Recentemente, sono state identificate mutazioni nel gene responsabile di una terza forma di ipercolesterolemia monogenica, denominato "protein convertase subtilisin/kexin type 9" (PCSK9)¹⁹⁹. Queste mutazioni sono state associate ad un'aumentata degradazione dei LDLR, ad una riduzione del numero di LDLR sulla superficie cellulare e ad ipercolesterolemia monogenica.

Le attuali tecniche routinarie di diagnostica genetica consentono di documentare una mutazione del gene LDLR, PCSK9 o APOB nell'80-90% dei pazienti con ipercolesterolemia nota, ma sono disponibili solo nei centri di ricerca. Questi servizi specialistici sono già attivi in alcuni paesi europei^{194,195,200-202}, ma sarebbe opportuno che ogni paese avesse il suo programma di screening genetico per l'IF, dato che lo spettro delle mutazioni varia da paese a paese.

Le evidenze disponibili indicano chiaramente che l'esame del DNA per la diagnosi di IF, associato alla misurazione dei valori colesterolemici nello screening a cascata dei familiari, consente di identificare i soggetti affetti in modo inequivocabile^{203,204}.

ASPETTI PRATICI. I pazienti con IF sono a rischio elevato di CI e, pertanto, devono essere sottoposti a trattamento aggressivo con statine fin dall'età giovanile. Devono essere fornite e supportate raccomandazioni sullo stile di vita, così come occorre sottoporre a screening a cascata i familiari con sospetta ipercolesterolemia. È possibile che per giungere a risultati diagnostico-terapeutici ottimali debbano essere esaminate le interazioni fenotipo-genotipo.

Iperlipidemia familiare combinata (IFC).

PREMESSE SCIENTIFICHE. Nell'ambito delle iperlipidemie gravi, l'IFC rappresenta la forma più comune, con una prevalenza di circa 1/100²⁰⁵. Rispetto all'IF, l'eziologia è più facilmente di tipo poligenico/multifattoriale. Un gene maggiore che determina il fenotipo IFC è stato riscontrato in famiglie finlandesi e identificato come il gene "upstream regulatory factor 1" (USF1) principalmente coinvolto nell'omeostasi glucidica e lipidica²⁰⁶.

Sebbene nei pazienti affetti da IFC non sia stata identificata nessuna mutazione specifica del gene USF1, la presenza di un aplotipo comune costituito da alcuni polimorfismi nucleotidici è stata associata al rischio di IFC²⁰⁷.

ASPETTI PRATICI. I pazienti con IFC sono a rischio elevato di CI e, pertanto, devono essere sottoposti a terapia ipolipemizzante e devono ricevere raccomandazioni sullo stile di vita. Allo stato attuale, non esistono dati sufficienti a sostegno dell'utilità clinica dello scree-

ning a cascata per identificare eventuali familiari affetti, anche se potrebbe rivelarsi vantaggioso.

Ipoalfalipoproteinemia familiare.

PREMESSE SCIENTIFICHE. Studi clinici ed epidemiologici hanno dimostrato una correlazione inversa e indipendente tra i livelli di colesterolo HDL e il rischio di eventi ischemici sia fatali che non fatali. Valori di colesterolo HDL <35 mg/dl (0.9 mmol/l) sono divenuti parte integrante delle funzioni multiparametriche utilizzate per la stima del rischio cardiovascolare^{185,186}.

I pazienti affetti presentano livelli di colesterolo HDL inferiori al 5° percentile della popolazione di riferimento²⁰⁸.

ASPETTI PRATICI. Nei pazienti con deficit di HDL devono essere escluse potenziali cause secondarie e occorre eseguire un accurato esame obiettivo. Può essere avviato uno screening familiare allo scopo di documentare la trasmissione verticale della patologia. Dal momento che non esiste a tutt'oggi un farmaco impiegato routinariamente per aumentare i livelli di colesterolo HDL in presenza di ipoalfalipoproteinemia familiare, questi pazienti devono essere trattati per i fattori di rischio aggiuntivi.

Nuovi metodi di imaging per identificare soggetti asintomatici ad alto rischio di eventi cardiovascolari

Premesse scientifiche

Uno dei principali obiettivi del programma di diagnosi di MCV è quello di identificare quei soggetti apparentemente sani che presentano malattia coronarica asintomatica al fine di rallentare la progressione della malattia aterosclerotica o di indurne la regressione e, in particolare, di ridurre il rischio di manifestazioni cliniche. La rivoluzione tecnologica ha notevolmente influito sul processo decisionale relativo ai pazienti cardiopatici, e quindi può rivelarsi chiaramente utile per l'identificazione precoce della malattia anche in soggetti asintomatici.

Per quanto riguarda la coronaropatia, le conseguenze dell'aterosclerosi coronarica possono essere valutate obiettivamente in modo non invasivo mediante molte tecniche, come l'ECG da sforzo al cicloergometro o al treadmill, l'ecocardiografia da stress o la scintigrafia radionuclidica. Queste tecniche vengono impiegate di routine nel work-up diagnostico effettuato nei centri ospedalieri, mentre vengono utilizzate raramente come mezzo di screening nella popolazione generale. Di recente sono state introdotte nuove tecniche capaci di identificare le lesioni coronariche.

La RM è stata testata nella valutazione della presenza o assenza di stenosi coronariche, ma la sua validità in questo ambito è ancora oggetto di discussione. La sensibilità, specificità e robustezza di tale metodica non sono sufficientemente elevate da poter essere im-

piegata come test di screening per le stenosi coronariche nei soggetti asintomatici.

Un approccio potenzialmente più utile ai fini della stratificazione del rischio consiste nella visualizzazione *in vivo* della parete arteriosa mediante RM. *In vitro*, la RM permette di differenziare le diverse componenti della placca, come dimostrato dal riscontro autoptico di placche carotidee, aortiche e coronariche. Sebbene la RM rappresenti al momento un promettente mezzo investigativo, il suo impiego è circoscritto attualmente ad un numero ristretto di laboratori di ricerca e, pertanto, non è la metodica più appropriata da utilizzare per identificare i pazienti ad alto rischio di MCV.

Le calcificazioni coronariche sono l'espressione dell'aterosclerosi delle arterie coronarie. Generalmente consistono esclusivamente in lesioni ateromasiche a livello dell'intima, mentre sono assenti nelle pareti arteriose sane. D'altro canto, è anche vero che non sempre le arterie aterosclerotiche presentano delle calcificazioni. L'estensione delle calcificazioni coronariche è correlata con l'entità del carico di placca. Occorre sottolineare che la calcificazione coronarica non è indicativa della stabilità o instabilità di una placca aterosclerotica.

I recenti sviluppi tecnologici della TC classica hanno portato all'introduzione della TC multistrato²¹⁵, che consente di ottenere una chiara visualizzazione dei vasi coronarici nella maggior parte dei pazienti. Tuttavia, la forza di questa metodica risiede nel suo elevato valore predittivo negativo che raggiunge quasi il 98% in alcuni studi e che la rende potenzialmente adatta per lo screening di determinate categorie di soggetti ad elevato rischio. Ciò nondimeno, sono necessari studi prospettici volti ad individuare con esattezza quali categorie possano trarre vantaggio da questa tecnica diagnostica.

Sebbene oggi la valutazione del calcio coronarico mediante tomografia sia procedura ampiamente diffusa, questa non deve essere attuata in modo indiscriminato quale mezzo di screening. Sono necessari studi prospettici che evidenzino i reali benefici per ciascuna categoria di pazienti nella quale sia utile eseguire una TC multistrato.

Studi di popolazione hanno dimostrato una correlazione tra la gravità dell'aterosclerosi in un distretto arterioso e il coinvolgimento di altre arterie. Le lesioni aterosclerotiche a livello degli arti inferiori o delle carotidi sono più facilmente accessibili per l'esame non invasivo rispetto alle arterie coronarie o intracerebrali. Pertanto, l'identificazione precoce di un'arteriopatia nei soggetti apparentemente sani si è focalizzata anche sul distretto arterioso periferico e carotideo. Recentemente, le caratteristiche della placca carotidea valutate mediante ultrasonografia si sono dimostrate fattore predittivo di futuri eventi ischemici cerebrali. I pazienti con placche stenotiche e colucenti sono risultati a rischio più elevato di ictus ed eventi cerebrovascolari rispetto ai pazienti con altri tipi di placca.

Un indice pressorio caviglia-braccio (ABI) <0.9 è indicativo di una stenosi ≥50% tra l'aorta e le arterie dista-

li degli arti inferiori. In considerazione della sua elevata sensibilità e specificità (entrambe >90%), un ABI >0.90 costituisce un segno attendibile di arteriopatia periferica. Nei soggetti asintomatici >55 anni, un ABI <0.9 può essere riscontrato nel 12-27% dei casi. Persino in una popolazione di soggetti anziani (71-93 anni) un basso valore di ABI si associa ad aumentato rischio di CI.

È stato recentemente dimostrato che l'estensione dell'aterosclerosi a livello delle arterie retiniche è correlata con l'entità del carico di placca, oltre che con i livelli plasmatici di colesterolo totale, colesterolo LDL, trigliceridi e APOB. L'oftalmoscopia è una metodica non invasiva, facile da eseguire e scevra da effetti collaterali e per queste ragioni potrebbe essere utilizzata per identificare i soggetti asintomatici ad alto rischio di eventi cardiovascolari^{216,217}.

Questioni inerenti al genere: la prevenzione delle malattie cardiovascolari nella donna

Premesse scientifiche

Muoiono più donne che uomini a causa delle MCV, anche se in età più avanzata. La CI quale evento fatale è leggermente più frequente nelle donne, mentre l'ictus è decisamente più comune. Diversamente, il tumore al seno rappresenta solo il 3% della mortalità femminile. Il rischio di MCV nelle donne è ritardato di 10 anni rispetto agli uomini. Una donna di 55 anni presenta lo stesso rischio di un uomo di 45 anni. La diminuzione della mortalità per MCV degli ultimi anni è stata superiore negli uomini rispetto alle donne e l'incidenza di MCV è effettivamente aumentata nelle donne, soprattutto fra quelle di età più avanzata^{209,210}.

- L'ipertensione sistolica si verifica con maggior frequenza nelle donne anziane.
- L'uso dei contraccettivi orali associato al fumo di sigaretta aumenta il rischio di MCV.
- I livelli di colesterolo totale raggiungono un "plateau" a partire dall'età di 60 anni nelle donne, 10 anni più tardi rispetto agli uomini²¹¹.
- La presenza di diabete comporta nelle donne un rischio nettamente più elevato di eventi cardiovascolari fatali.
- L'obesità ha una maggiore prevalenza nelle donne di mezza età o anziane.

In generale, le donne sono svantaggiate in tutte le fasi dell'evoluzione clinica della MCV²¹². Le raccomandazioni relative al trattamento del rischio, in particolar modo per quanto concerne la terapia farmacologica, sono avversate dalla reale mancanza di evidenze comprovate, giacché le donne sono per lo più sottorappresentate nei trial terapeutici ed esistono, inoltre, differenze correlate al genere nella risposta al trattamento²¹³. L'aspirina riduce il rischio di ictus nelle donne, ma non il rischio di IM acuto²¹⁴. Nelle donne senza MCV, la terapia ipolipemizzante può non esercitare alcun effetto sulla mortalità totale o cardiovascolare, mentre nelle donne affette da

MCV può risultare efficace nel ridurre gli eventi cardiovascolari, la mortalità cardiovascolare, l'IM non fatale e le procedure di rivascolarizzazione, ma senza alcun beneficio sulla mortalità totale.

Aspetti pratici

- (1) Le politiche sanitarie nazionali ed europee devono affrontare la questione di un inadeguato riconoscimento dell'entità del problema delle MCV nelle donne, sensibilizzando il pubblico ed i medici professionisti mediante campagne pubblicitarie e formative.
- (2) I clinici devono prefiggersi di valutare il rischio nei pazienti di sesso femminile.
- (3) I principi per la stima del rischio globale e del relativo trattamento sono gli stessi per entrambi i sessi, con particolare attenzione nelle donne alla valutazione dell'abitudine al fumo, del sovrappeso, dell'uso di contraccettivi orali e dell'intolleranza glucidica.
- (4) In una donna giovane, un rischio assoluto basso può mascherare un alto rischio relativo, che si tradurrà con l'avanzare degli anni in un rischio assoluto elevato. Pertanto, allo scopo di evitare un rischio assoluto elevato in età avanzata, un trattamento efficace volto a modificare appropriatamente lo stile di vita risulta generalmente più importante del trattamento farmacologico.
- (5) L'applicazione dei risultati dei trial sulla terapia ipolipemizzante a donne di giovane o età media senza altri fattori di rischio può tradursi in un sostanziale abuso dei farmaci ipolipemizzanti.
- (6) La terapia ormonale sostitutiva non è risultata associata ad una riduzione del rischio cardiovascolare, anche se può essere indicata per alleviare la sintomatologia menopausale.

Il danno renale come fattore di rischio nella prevenzione delle malattie cardiovascolari

Danno renale e rischio cardiovascolare

- Il rischio di MCV aumenta progressivamente con l'evolvere della microalbuminuria con normale filtrato glomerulare fino alla nefropatia terminale, quando il rischio è 20-30 volte più elevato rispetto a quello della popolazione generale
- Lo stesso vale per i soggetti apparentemente sani e per i pazienti ipertesi, con MCV e scompenso cardiaco
- Il danno renale è associato ad elevati valori pressori, iperlipidemia, sindrome metabolica, uricemia, omocisteinemia e anemia
- È richiesto un controllo estremamente rigoroso dei fattori di rischio

Premesse scientifiche

Il danno renale è associato allo sviluppo di MCV ed eventi fatali. Il rischio è di per sé più elevato già nel momento in cui insorge microalbuminuria e aumenta progressivamente con il peggioramento della funzione re-

nale, fino ad essere 20-30 volte superiore rispetto a quello della popolazione generale nel caso di nefropatia terminale²¹⁸. L'associazione tra disfunzione renale e aumentato rischio cardiovascolare si riscontra nella popolazione generale, negli ipertesi e nei pazienti con preesistente MCV. Lo sviluppo di danno renale è associato ad alcuni fattori di rischio, quali l'età, gli elevati valori pressori, la dislipidemia e la sindrome metabolica, che sono tutti anche fattori di rischio per MCV^{219,220}. Pertanto, le due patologie possono insorgere parallelamente. In presenza di nefropatia terminale, altri fattori possono contribuire al rischio di MCV, come le alterazioni del metabolismo del calcio e del fosfato e l'anemia^{221,222}. Nei pazienti con scompenso cardiaco, la funzione renale è associata in modo indipendente al rischio di morte, di morte per MCV e di ospedalizzazione.

Aspetti pratici: trattamento

La stima del filtrato glomerulare e la presenza sia di microalbuminuria (30-300 mg/24 h) che di macroalbuminuria (>300 mg/24 h) sono impiegate per valutare il grado di danno renale. Valori di filtrato glomerulare <60 ml/min sono associati ad un rischio significativo di MCV. La microalbuminuria spesso si accompagna ad una riduzione del filtrato glomerulare e la loro combinazione esercita un effetto cumulativo sul rischio di MCV.

Nei pazienti con danno renale occorre intervenire tempestivamente per controllare i fattori di rischio cardiovascolare. I pazienti con disfunzione renale associata a CI o scompenso cardiaco potrebbero non essere sottoposti ad adeguato trattamento farmacologico²²³ e, al fine di migliorarne la sopravvivenza, particolare attenzione va posta all'applicazione di tutte le misure terapeutiche necessarie²²⁴.

Terapia farmacologica ad azione cardioprotettiva

Premesse scientifiche

Devono essere presi in considerazione tutti i farmaci profilattici che si sono dimostrati in grado di ridurre la morbosità e mortalità nei trial clinici, nonché quelli per il trattamento dell'ipertensione, iperlipidemia e iperglicemia.

Terapia antiplastrinica

Nei pazienti con malattia aterosclerotica, i farmaci che agiscono sulle piastrine determinano una significativa riduzione della mortalità per tutte le cause, della mortalità vascolare e dell'IM e ictus non fatali²²⁵. L'aggiunta del clopidogrel ha dimostrato effetti favorevoli nelle sindromi coronariche acute²²⁶. In presenza di malattia aterosclerotica cronica stabile, la terapia combinata aspirina + clopidogrel non offre alcun beneficio in termini di IM, ictus e morte per MCV ed è associata ad au-

mentato rischio emorragico. Nei soggetti asintomatici, l'aspirina si è dimostrata in grado di ridurre gli eventi infartuali e la mortalità per CI a fronte, tuttavia, di un aumento di ictus emorragico e sanguinamento gastro-intestinale.

Betabloccanti

Le metanalisi sui betabloccanti nel postinfarto hanno dimostrato dei benefici in termini di mortalità per tutte le cause, di reinfarto e di mortalità per CI⁸⁷ (i trial DAVIT hanno evidenziato che il verapamil può essere preso in considerazione nei pazienti postinfarto con controindicazioni ai betabloccanti). Nei pazienti con SCC, la terapia betabloccante ha determinato una riduzione della mortalità per tutte le cause.

ACE-inibitori

Nei pazienti con scompenso cardiaco o disfunzione ventricolare sinistra, gli ACE-inibitori si sono dimostrati in grado di ridurre il rischio di morte, reinfarto e progressione verso lo scompenso cardiaco persistente²²⁷. Il trattamento con ACE-inibitori ha comportato anche una riduzione della mortalità dopo IM acuto. Gli studi che hanno valutato i benefici di questi farmaci nei pazienti con coronaropatia stabile senza disfunzione ventricolare sinistra sono pervenuti a risultati diversi. Nello studio PROGRESS, i pazienti con pregressa MCV in terapia antipertensiva d'associazione con ACE-inibitore + diuretico hanno mostrato una significativa riduzione degli eventi cerebrovascolari e coronarici. Nello studio HOPE, i pazienti diabetici di età >55 anni con un fattore di rischio aggiuntivo e senza disfunzione ventricolare sinistra o ipertensione non controllata hanno mostrato una riduzione del rischio di morte e IM¹⁰⁶.

Anticoagulazione

L'anticoagulazione sistemica, soprattutto in associazione con aspirina, è indicata nei pazienti postinfarto ad aumentato rischio di eventi tromboembolici²²⁸.

Aspetti pratici: trattamento

Quando prescrivere i farmaci ad azione cardioprotettiva in aggiunta a quelli antipertensivi, ipolipemizzanti e antidiabetici?

- L'aspirina praticamente in tutti i pazienti con MCV manifesta e in quelli con rischio SCORE >10% con ipertensione controllata
- I betabloccanti nei pazienti postinfarto e, a dosaggi accuratamente aggiustati, in quelli con scompenso cardiaco
- Gli ACE-inibitori nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e nei diabetici con ipertensione o nefropatia
- Gli anticoagulanti nei pazienti ad aumentato rischio di eventi tromboembolici, in particolare fibrillazione atriale

Terapia antiplastrinica

Aspirina. È indicata nei seguenti casi:

- (1) nei pazienti con MCV clinicamente nota (inclusi i diabetici) in assenza di controindicazioni; è raccomandato un trattamento continuativo a bassi dosaggi (75-150 mg/die);
- (2) nei soggetti asintomatici, quando il rischio di mortalità cardiovascolare a 10 anni è notevolmente elevato e l'ipertensione è ben controllata.

Clopidogrel. È indicato nei seguenti casi:

- (1) in presenza di intolleranza all'aspirina;
- (2) in aggiunta all'aspirina per 9-12 mesi nei pazienti con sindrome coronarica acuta;
- (3) l'associazione aspirina + clopidogrel non è raccomandata di routine nella malattia aterosclerotica cronica stabile.

Betabloccanti

Sono indicati nei seguenti casi:

- (1) nei pazienti postinfarto (inclusi i diabetici);
- (2) nei pazienti con SCC;
- (3) nei pazienti con angina per alleviare i sintomi di ischemia miocardica;
- (4) come antipertensivi (nei diabetici sono preferibili altri tipi di farmaci antipertensivi).

ACE-inibitori

Sono indicati nei seguenti casi:

- (1) nei pazienti con scompenso cardiaco e disfunzione ventricolare sinistra;
- (2) nei pazienti diabetici per ridurre la pressione arteriosa a valori *target* o in presenza di nefropatia nel tipo 1 (e possibilmente tipo 2);
- (3) per ridurre la pressione arteriosa a valori *target*. Nei pazienti intolleranti agli ACE-inibitori possono essere impiegati gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II.

Calcioantagonisti

Sono indicati nei seguenti casi:

- (1) per ridurre la pressione arteriosa a valori *target*;
- (2) nei pazienti postinfarto con controindicazioni ai betabloccanti.

Diuretici

Sono indicati nei seguenti casi:

- (1) per ridurre la pressione arteriosa a valori *target* (nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 o ad elevato rischio di sviluppare diabete di tipo 2 è preferibile l'impiego di antipertensivi alternativi).

Anticoagulazione

È indicata nei seguenti casi:

- (1) nei pazienti con anamnesi di eventi tromboembolici;
- (2) nei pazienti con trombosi ventricolare sinistra;
- (3) nei pazienti con fibrillazione atriale persistente o parossistica – vedere le linee guida ESC sulla fibrillazione atriale²²⁹ (Tabella 11);
- (4) da prendere in considerazione in presenza di:
 - (i) esteso IM anteriore
 - (ii) aneurisma ventricolare sinistro
 - (iii) tachiaritmia parossistica
 - (iv) SCC dopo IM.

Strategie di implementazione

Premesse scientifiche

Sono stati condotti diversi studi atti a valutare l'effetto di differenti strategie di implementazione delle linee guida nella pratica clinica.

Le indagini EUROASPIRE I (1995/1996)³⁹ e II (2000/2001)³⁸ hanno entrambe evidenziato un'elevata prevalenza di stili di vita poco sani, di fattori di rischio modificabili e un utilizzo inadeguato dei trattamenti

Tabella 11. Indicazioni alla terapia antitrombotica nel paziente con fibrillazione atriale.

Categoria di rischio	Terapia raccomandata	
Nessun fattore di rischio	Aspirina 81-325 mg/die	
1 fattore di rischio moderato	Aspirina 81-325 mg/die o warfarin (INR 2.0-3.0, target 2.5)	
Qualsiasi fattore di rischio elevato o più di 1 fattore di rischio moderato	Warfarin (INR 2.0-3.0, target 2.5)*	
Fattori di rischio meno validati o più deboli	Fattori di rischio moderati	Fattori di rischio elevati
Sesso femminile	Età ≥75 anni	Progresso ictus, TIA o embolia
Età 65-74 anni	Ipertensione arteriosa	Stenosi mitralica
Coronaropatia	Scompenso cardiaco	Protesi valvolare*
Tireotossicosi	Frazione di eiezione VS ≤35%	
	Diabete mellito	

TIA = attacco ischemico transitorio; VS = ventricolo sinistro. * nel caso di valvola meccanica, INR target >2.5.

farmacologici mirati al conseguimento di obiettivi pressori o lipidici nei pazienti con CI manifesta, con importanti differenze nella pratica clinica tra i vari paesi.

Molte indagini hanno fornito risultati similari, alcune riportando un'ampia variabilità tra i vari paesi.

In tutta Europa, vi è ancora un potenziale considerevole per elevare lo standard della cardiologia preventiva mediante l'incremento degli interventi sullo stile di vita, il controllo degli altri fattori di rischio e l'impiego ottimale dei trattamenti farmacologici al fine di ridurre il rischio di recidiva e di mortalità. Risultati simili sono stati riportati per l'ictus.

Sebbene la possibilità di fruire di rassegne sistematiche e linee guida abbia ovviato alla necessità dei medici di leggere gli studi originali, molti di essi ancora incontrano difficoltà nel confrontarsi con queste sintesi. Per quanto siano consapevoli dell'evidenza e siano propensi a cambiare, risulta difficile modificare modelli di cura ben collaudati, specie se l'ambiente clinico è scarsamente ricettivo al cambiamento.

Ostacoli all'implementazione delle linee guida

È fondamentale che le linee guida cliniche siano in accordo con le priorità dei sistemi sanitari e con i valori etici condivisi dalla maggior parte dei medici, perché se non lo fossero non sarebbero ragionevolmente seguite²³⁰.

L'implementazione di queste linee guida deve essere basata su indagini condotte a livello nazionale volte ad adattare alla stratificazione dei fattori di rischio e alla mortalità precoce per MCV di ciascun paese e a conformarle alle priorità sancite dalle autorità sanitarie e dagli enti professionali. L'onere a carico del sistema sanitario deve essere realizzabile e non implica che le risorse debbano necessariamente essere stanziare per strategie di prevenzione laddove l'outcome per la popolazione trarrebbe benefici da un loro diverso utilizzo.

Che cosa facilita la pratica della prevenzione delle MCV?

- Linee guida semplici, chiare e attendibili
- Tempo a disposizione
- Politiche governative favorevoli (strategie di prevenzione definite in base alle risorse e incentivi che prevedano una retribuzione sia per gli interventi preventivi che per i trattamenti)
- Strategie educazionali che facilitino l'osservanza delle raccomandazioni da parte del paziente

Le analisi che hanno preso in esame gli ostacoli al cambiamento nella pratica clinica hanno rivelato che questi possono insorgere a differenti livelli dell'organizzazione sanitaria. La maggior parte delle teorie sull'implementazione dell'evidenza nell'assistenza sanitaria hanno sottolineato l'importanza di acquisire una

conoscenza appropriata di tali impedimenti per poter sviluppare interventi efficaci.

Il rapporto medico-paziente

Gli interventi di prevenzione devono basarsi su un approccio incentrato sul paziente, nel quale il medico presta tutta la sua attenzione ad analizzare e condividere le preoccupazioni, le convinzioni e i valori del paziente e ne rispetti le scelte anche quando in disaccordo con i suoi suggerimenti. Le modificazioni dello stile di vita o l'assunzione di una terapia sono spesso da proseguire indefinitamente ed è quindi necessario che il paziente faccia propria questa decisione. Gli obiettivi terapeutici devono pertanto essere stabiliti in collaborazione con il paziente, tenendo conto dei valori e delle priorità individuali. Obiettivi terapeutici non perseguibili determinerebbero frustrazione e negligenza clinica sia da parte del medico che del paziente. Il medico deve sondare quali siano per il paziente i valori, le convinzioni e le aspettative fondamentali relativi alle misure preventive da adottare.

Aspetti pratici

Importanti settori per la formazione

I medici necessitano di programmi formativi per l'assistenza preventiva incentrata sul paziente, con particolare riferimento ai seguenti ambiti:

- metodi incentrati sul paziente per il processo di consultazione
- la motivazione al cambiamento – come supportare e rafforzare la decisione del paziente di adottare abitudini salutari
- come valutare il rischio multifattoriale e come utilizzare le carte del rischio
- come comunicare il rischio e gli effetti degli interventi
- come discutere gli obiettivi terapeutici e il follow-up.

Strategie di implementazione

- (1) A livello europeo (internazionale):
 - (a) Pubblicazione delle linee guida su riviste autorevoli.
 - (b) Presentazione ai congressi internazionali organizzati dalle società partecipanti.
 - (c) Coinvolgimento politico a livello della UE attraverso, per esempio, la Dichiarazione di Lussemburgo e lo sviluppo della Carta Europea per la Salute del Cuore.
- (2) A livello nazionale:
 - (a) Se non già esistente, l'implementazione comporta la costituzione di un gruppo di esperti in rappresentanza delle organizzazioni nazionali presso la Task Force Europea, che deve ricevere l'approvazione e il supporto delle autorità sanitarie nazionali.
 - (b) L'adattamento e l'applicazione degli standard nazionali in accordo con le linee guida europee.

- (c) Ulteriori implementazioni devono essere organizzate dagli Ordini professionali nazionali in base alle necessità locali (vedere sotto).

Le strategie di attuazione devono prevedere un insieme di misure diverse ma che operino in sinergia:

- (1) A tutte le età deve essere attuato un approccio di sanità pubblica, specie per quanto riguarda la cessazione del fumo, un'alimentazione sana e un miglior accesso all'attività fisica – per supportare e integrare la strategia di prevenzione attuata dal medico nei confronti del singolo soggetto ad elevato rischio.
- (2) Una campagna pubblica di informazione sulle linee guida per la prevenzione delle MCV della Quarta Task Force Congiunta e sulle corrispondenti linee guida nazionali, che riporti innanzitutto i seguenti due argomenti:
 - (a) Informazioni sul concetto della valutazione e trattamento del rischio globale con l'indicazione dei valori soglia.
 - (b) Cosa fare per ridurre il rischio.

Il messaggio deve spronare i soggetti ad alto rischio a prendere coscienza della loro condizione e a contattare un medico, nonché deve rassicurare i soggetti a basso rischio sul fatto di poter condurre una vita sana senza richiedere l'assistenza di un medico.

- (3) Un programma di informazione e formazione per l'addestramento dei medici (medici di medicina generale, internisti e altri), comprendente una selezione delle strategie efficaci menzionate in precedenza:
 - (a) Letture e attività di ECM con partecipazione interattiva.
 - (b) Audit e feedback, preferibilmente associati a visite individuali da parte di colleghi qualificati.
 - (c) Divulgazione di versioni elettroniche, utilizzabili sulle apparecchiature portatili.
 - (d) Divulgazione di versioni semplici su foglio unico delle funzioni del rischio e delle raccomandazioni relative al trattamento.

Bibliografia

1. Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and the European Society of Hypertension. *Atherosclerosis* 1994; 110: 121-61.
2. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-503.
3. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Manger Cats V, Orth-Gomer K, Perk J, Pyorala K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D; Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2003; 10 (Suppl 1): S1-S78.
4. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder R, Struijker, Boudier HAJ, Zanchetti A. European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
5. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jonsson B, Laakso M, Malmberg K, Puri S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I, Vanhorebeek I, Stramba-Badiale M, Lindgren P, Qiao Q, Puri SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Deckers JW, Bertrand M, Charbonnel B, Erdmann E, Ferrannini E, Flyvbjerg A, Gohlke H, Juanatey JR, Graham I, Monteiro PF, Parhofer K, Pyorala K, Raz I, Scherthaner G, Volpe M, Wood D; Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28: 88-136.
6. www.ehnheart.org.
7. Petersen S, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A. *European Cardiovascular Disease Statistics: 2005 edition*. London: British Heart Foundation, 2005.
8. Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J* 2006; 27: 1610-9.
9. Kesteloot H, Sans S, Kromhout D. Dynamics of cardiovascular and all cause mortality in Western and Eastern Europe between 1970 and 2000. *Eur Heart J* 2006; 27: 107-13.
10. Tunstall-Pedoe H, Kulaasma K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10 year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999; 353: 1547-57.
11. Vartiainen E, Puska P, Pekkanen J, Tuomilehto J, Jousilahti P. Changes in risk factors explain changes in mortality from ischemic heart disease in Finland. *BMJ* 1994; 309: 23-7.
12. Pyorala K, Lehto S, De Bacquer D, De Sutter J, Sans S, Keil U, Wood D, De Backer G; EUROASPIRE I Group; EUROASPIRE II Group. Risk factor management in diabetic and non-diabetic coronary heart disease patients. Findings from EUROASPIRE I and II surveys. *Diabetologia* 2004; 47: 1257-65.
13. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KKL. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557-62.
14. Filipovic M, Goldacre MJ, Roberts SE, Yeates D, Duncan ME, Cook-Mozaffari P. Trends in mortality and hospital admission rates for abdominal aortic aneurysm in England and Wales, 1979-99. *Br J Surg* 2005; 92: 968-75.
15. MASS: Multicentre Aneurysm Screening Study Group. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality

- in men: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1531-9.
16. Kroger K, Stang A, Kondratieva H. Prevalence of peripheral arterial disease - results of the Heinz Nixdorf recall study. *Eur J Epidemiol* 2006; 21: 279-85.
 17. Price J, Mowbray PI, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J* 1999; 20: 344-53.
 18. Hirsch A, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM, White CJ, White J, White RA, Antman EM, Smith SC, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. American Association for Vascular Surgery; Society for Vascular Surgery; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Medicine and Biology; Society of Interventional Radiology; ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; Vascular Disease Foundation. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral artery disease. *Circulation* 2006; 113: e463-e654.
 19. Bhatt D, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, Goto S, Liao CS, Richard AJ, Rother J, Wilson PW; REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006; 295: 180-9.
 20. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
 21. Henke P, Blackburn S, Proctor MC, Stevens J, Mukherjee D, Rajagopalan S, Upchurch GR, Stanley JC, Eagle KA. Patients undergoing infrainguinal bypass to treat atherosclerotic vascular disease are underprescribed cardioprotective medication: effect on graft patency, limb salvage, and mortality. *J Vasc Surg* 2004; 39: 357-65.
 22. Adams H, Bendixen PH, Kappelle LJ, Biller J, Long BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial: TOAST: Trial of Org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke* 1993; 24: 35-41.
 23. European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management. Update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 311-37.
 24. WHO Framework Convention on Tobacco Control (WHO FCTC). www.who.int/tobacco/framework/. Geneva: WHO.
 25. Commission of the European Communities. Green paper. Promoting healthy diets and physical activity: a European dimension for the prevention of overweight, obesity and chronic diseases. *Int J Epidemiol* 2005; 14: COM 637.
 26. WHO. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Geneva: WHO, 2004.
 27. Clark A, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary heart disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 659-72.
 28. Mc Alister F, Lawson FME, Teo KK, Arsmtrugg PW. Randomised trials of secondary prevention programmes in coronary heart disease: systematic review. *BMJ* 2001; 323: 957-62.
 29. Sackett D, Richardson W, Rosenberg W, Haynes R. Evidence based medicine: how to practice and teach EBM. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1996.
 30. McColl A, Smith H, White P, Field J. General practitioner's perceptions of the route to evidence based medicine: a questionnaire survey. *BMJ* 1998; 316: 361-5.
 31. Woolf S, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999; 318: 527-30.
 32. Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, Veld C, Rutten G, Mokkink H. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. *BMJ* 1998; 317: 858-61.
 33. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328: 1490-7.
 34. Davey-Smith G, Egger M. Who benefits from medical interventions? *BMJ* 1994; 308: 72-4.
 35. Egger M, Schneider M, Davey Smith G. Spurious precision? Meta-analysis of observational studies. *BMJ* 1998; 316: 140-4.
 36. Hopper L, Ness A, Higgins JP, Moore T, Ebrahim S. GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 1557.
 37. Smeeth L, Haines A, Ebrahim S. Numbers needed to treat derived from meta-analyses - sometimes informative, usually misleading. *BMJ* 1999; 318: 548-51.
 38. EUROASPIRE I and II Group; European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention programmes: a comparison of EUROASPIRE I & II in 9 countries. EUROASPIRE I & II Group. European Action on Secondary prevention by Intervention to Reduce Events. *Lancet* 2001; 357: 995-1001.
 39. EUROASPIRE Study Group; European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. *Eur Heart J* 1997; 18: 1569-82.
 40. Rose G. The strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *BMJ* 1981; 282: 1847-51.
 41. Anderson K, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83: 356-62.
 42. Conroy R, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM; SCORE Project Group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
 43. Vartiainen E, Jousilahti P, Alfthan G, Sundvall J, Pietinen P, Puska P. Cardiovascular risk factor changes in Finland I 1972-1997. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 49-56.
 44. Linden W, Stossel C, Maurice J. Psychosocial interventions for patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1996; 156: 745-52.
 45. Dusseldorp E, van Elderen T, Maes S, Meulman J, Kraaij V. A meta-analysis of psychoeducational programs for coronary heart disease patients. *Health Psychol* 1999; 18: 506-19.
 46. Blumenthal J, Sherwood A, Babyak MA, Watkins LL, Waugh R, Georgiades A, Bacon SL, Hayano J, Coleman RE, Hinderliter A. Effects of exercise and stress management training on markers of cardiovascular risk in patients with ischemic heart disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 1626-34.
 47. US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General. www.surgeongeneral.gov/library/smokingconsequences/. Washington, DC, 2004.

48. Law M, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ* 1997; 315: 973-80.
49. US Department of Health and Human Services. The health benefits of smoking cessation. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, 1990.
50. McEwen A, Hajek P, McRobbie H, West R. Manual of smoking cessation. Oxford: Blackwell Publishers, 2006.
51. Barth J, Bengel J. Smoking cessation in patients with coronary heart disease: risk reduction and an evaluation of the efficacy of interventions. In: Jordan J, Barde B, Zeiher AM, eds. Contributions toward evidence-based psychocardiology - a systematic review of the literature. Washington, DC: American Psychological Association, 2007: 83-105.
52. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006; 113: 898-918.
53. Wajchenberg B. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21: 697-738.
54. Carr M, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2601-7.
55. Despres J, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoprotein, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 497-511.
56. Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *BMJ* 1984; 288: 1401-11.
57. Folsom A, Kushi LH, Anderson KE, Mink PJ, Olson JE, Hong CP, Sellers TA, Lazovich D, Prineas RJ. Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2117-28.
58. World Health Organization Consultation of Obesity. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Geneva: Division of Non-Communicable Diseases, Programme of Nutrition, Family and Reproductive Health, WHO, 1998.
59. National Heart, Lung, and Blood Institute Obesity Education Initiative Expert Panel. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Obes Res* 1998; 6: 51S-209S.
60. Vikram N, Pandey RM, Misra A, Sharma R, Devi JR, Khanna N. Non-obese (body mass index, 25 kg/m²) Asian Indians with normal waist circumference have high cardiovascular risk. *Nutrition* 2003; 19: 503-9.
61. Chowdhury B, Sjostrom L, Alpsten M, Kostanty J, Kvist H, Lofgren R. A multicompartiment body composition technique based on computerized tomography. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994; 18: 219-34.
62. Ross R, Leger L, Morris D, de Guise J, Guardo R. Quantification of adipose tissue by MRI: relationship with anthropometric variables. *J Appl Physiol* 1992; 72: 787-95.
63. Tornaghi G, Raiteri R, Pozzato C, Rispoli A, Bramani M, Cipolat M, Craveri A. Anthropometric or ultrasonic measurements in assessment of visceral fat? A comparative study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994; 18: 771-5.
64. Armellini F, Zamboni M, Rigo L, Todesco T, Bergamo-Andreis IA, Procacci C, Bosello O. The contribution of sonography to the measurement of intraabdominal fat. *J Clin Ultrasound* 1990; 18: 563-7.
65. Poulriot M, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Lupien PJ. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994; 73: 460-8.
66. Petersson H, Daryani A, Riserus U. Sagittal abdominal diameter as a marker of inflammation and insulin resistance among immigrant women from the Middle East and native Swedish women: a crosssectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2007; 6: 10.
67. Kvist H, Chowdhury B, Grangard U, Tylén U, Sjostrom L. Total and visceral adipose-tissue volumes derived from measurements with computed tomography in adult men and women: predictive equations. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 1351-61.
68. Martinez-Gonzalez M, Martinez JA, Hu FB, Gibney MJ, Kearney J. Physical inactivity, sedentary lifestyle and obesity in the European Union. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 1192-201.
69. Rejeski W, Brawley LR, Ambrosius WT, Brubaker PH, Focht BC, Foy CG, Fox LD. Older adults with chronic disease: benefits of group-mediated counseling in the promotion of physically active lifestyles. *Health Physiol* 2003; 22: 414-23.
70. Carlson J, Norman GJ, Feltz DL, Franklin BA, Johnson JA, Locke SK. Self efficacy, psychosocial factors, and exercise behavior in traditional versus modified cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehab* 2001; 21: 363-73.
71. Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, Hong Y, Eckel RH. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2004; 110: 2952-67.
72. Howard B, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, Kuller LH, LaCroix AZ, Langer RD, Lasser NL, Lewis CE, Limacher MC, Margolis KL, Mysiw WJ, Ockene JK, Parker LM, Perri MG, Phillips L, Prentice RL, Robbins J, Rossouw JE, Sarto GE, Schatz JJ, Sneltselaar LG, Stevens VJ, Tinker LF, Trevisan M, Vitolins MZ, Anderson GL, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black HR, Brunner RL, Brzyski RG, Caan B, Chlebowski RT, Gass M, Granek I, Greenland P, Hays J, Heber D, Heiss G, Hendrix SL, Hubell FA, Johnson KC, Kotchen JM. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006; 295: 655-66.
73. Nordmann A, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS Jr, Brehm BJ, Bucher HC. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 285-93.
74. Shaw K, O'Rourke P, Del Mar C, Kenardy J. Psychological interventions for overweight or obesity (Cochrane review). Oxford: Update Software, 2005.
75. Wing R, Tate DF, Gorin AA, Raynor HA, Fava JL. A self-regulation program for maintenance of weight loss. *N Engl J Med* 2006; 355: 1563-71.
76. Rosengren A, Wilhelmsen L. Physical activity protects against coronary death and deaths from all causes in middle-aged men. Evidence from a 20-year follow-up of primary prevention study in Goteborg. *Ann Epidemiol* 1997; 7: 69-75.
77. Paffenbarger R, Hyde RT, Wing AL, Lee IM, Jung DL,

- Kampret JB. The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med* 1993; 328: 538-45.
78. Franco O, De Laet C, Peeters A, Jonker J, Mackenbach J, Nusselder W. Effects of physical activity on life expectancy with cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2355-60.
79. Taylor R, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA, Thompson DR, Oldridge N. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004; 116: 682-92.
80. Vanhees L, Lefevre J, Philippaerts R, Martens M, Huygens W, Troosters T, Beunen G. How to assess physical activity? How to assess physical fitness. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2005; 12: 102-14.
81. Borjesson M, Assanelli D, Carre F, Dugmore D, Panhuyzen-Goedkoop NM, Seiler C, Senden J, Solberg EE; ESC Study Group of Sports Cardiology. Position Paper ESC Study Group of Sports Cardiology: recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports for patients with ischaemic heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2006; 13: 137-49.
82. Kannel W, Kannel C, Paffenbarger RS, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113: 1489-94.
83. Diaz A, Bourassa M, Guertin M, Tardiff J. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 967-74.
84. Levine H. Rest heart rate and life expectancy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1104-6.
85. Beere P, Glagov S, Zarins C. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science* 1984; 226: 180-2.
86. Shaper A, Wannamethee G, Macfarlane P, Walker M. Heart rate, ischaemic heart disease and sudden death in middle-aged British men. *Br Heart J* 1993; 70: 49-55.
87. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. β blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730-7.
88. Brophy J, Joseph L, Rouleau J. Beta-blockers in congestive heart failure: a Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001; 134: 550-60.
89. Kjekshus J. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol* 1986; 57: 43F-49F.
90. Tardif J, Ford I, Tendera M, Bourassa M, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective I_f inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005; 26: 2529-36.
91. Kannel W. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275: 1571-6.
92. Walker W, Neaton JD, Cutler JA, Neuwirth R, Cohen JD. Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Racial and treatment effects. The MRFIT Research Group. *JAMA* 1992; 268: 3085-91.
93. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988; 116: 1713-24.
94. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-74.
95. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Oden A, Svanborg A. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347: 1141-5.
96. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Prospective Studies Collaboration. Lancet* 2002; 360: 1903-13.
97. Vasan R, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1682-6.
98. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-38.
99. Staessen J, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekblom T, Guyeffier F, Liu L, Kerkliowske K, Pocock S, Fagard RH. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865-72.
100. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-35.
101. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50: 272-98.
102. Zhang X, Attia J, D'Este C, Ma XY. The relationship between higher blood pressure and ischemic, haemorrhagic stroke among Chinese and Caucasians: meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2006; 13: 429-37.
103. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41.
104. Fox K, EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-8.
105. Nissen S, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN; REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071-80.
106. HOPE: Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and micro-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
107. Schrier R, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and stroke. *Kidney Int* 2002; 61: 1086-97.
108. Atkins R, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ, DeFerrari G, Drury P, Locatelli F, Wiegmann TB, Lewis EJ. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 281-7.

109. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001; 134: 370-9.
110. Casas J, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AR, Mac Alister RJ. Effects of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 2026-33.
111. Otten J, Pitzzi Helliwig J, Meyers LD. The dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements. Washington, DC: National Academies Press, 2006.
112. Sacks F, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER III, Simons-Morton DG, Karanja N, Liu PH. 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.
113. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
114. Lindholm L, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545-53.
115. 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
116. Bradley H, Wysonge CS, Volmink JA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of beta-blockers a first line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2006; 24: 2131-41.
117. Bonet S, Agusti A, Amau JM, Vidal X, Diogene E, Galve E, Laporte JR. Beta-adrenergic blocking agents in heart failure: benefits of vasodilating and non-vasodilating agents according to patients' characteristics: a meta-analysis of clinical trials. *Arch Intern Med* 2000; 160: 621-7.
118. Heidenreich P, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, Hlatky MA. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999; 281: 1927-36.
119. Sharma A, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: a systematic analysis. *Hypertension* 2001; 37: 250-4.
120. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24: 3-10.
121. Lindholm L, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman JM, Snapinn S; for the LIFE Study Group. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002; 20: 1879-86.
122. Kjeldsen S, Julius S, Mancia G, McInnes GT, Hua T, Weber MA, Coca A, Ekman S, Girerd X, Jamerson K, Larochelle P, MacDonald TM, Schmieder RE, Schork MA, Stolt P, Viskoper R, Widimsky J, Zanchetti A; VALUE Trial Investigators. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hypertens* 2006; 24: 1405-12.
123. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Remme W, Scherhaug A; COMET Investigators. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart* 2007; 93: 968-73.
124. Kaiser T, Heise T, Nosek L, Eckers U, Sawicki PT. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 2006; 24: 1397-403.
125. Klingbeil J, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115: 41-6.
126. Ciulla M, Paliotti R, Esposito A, Diez J, Lopez B, Dahlof B, Nicholls MG, Smith RD, Gilles L, Magrini F, Zanchetti A. Different effects of antihypertensive therapies based on losartan or atenolol on ultrasound and biochemical markers of myocardial fibrosis: results of a randomized trial. *Circulation* 2004; 110: 552-7.
127. Ciulla M, Paliotti R, Esposito A, Cuspidi C, Muiesan ML, Salvetti M, Agabiti-Rosei E, Magrini F, Zanchetti A. Effects of the angiotensin receptor antagonist candesartan and the ACE inhibitor enalapril on ultrasound markers of myocardial fibrosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2005; 23 (Suppl 2): S381.
128. GISEN, Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857-63.
129. Mann J, Gerstein HC, Yi QL, Franke J, Lonn EM, Hoogwerf BJ, Rashkow A, Yusuf S; HOPE Investigators. Progression of renal insufficiency in type 2 diabetes with and without microalbuminuria: results of the Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE) randomized study. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 936-42.
130. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusagan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dodesini AR, Remuzzi G; Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941-51.
131. Brenner B, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
132. Lewis E, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
133. Lewis E, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-62.
134. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, Hansson L, Magnani B, Rahn KH, Reid JL, Rodicio J, Safar M, Eckes L, Rizzini P; European Lacidipine Study on Atherosclerosis Investigators. Calcium antagonist

- lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106: 2422-7.
135. Zanchetti A, Agabiti Rosei E, Dal Palu C, Leonetti G, Maggiani B, Pessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998; 16: 1667-76.
 136. Borhani N, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Terris M, Carr AA, Kappagoda T, Rocco MV, Schnaper HW, Sowers JR, Bond MG. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276: 785-91.
 137. Ruilope L, Rosei EA, Bakris GL, Mancina G, Poulter NR, Taddei S, Unger T, Volpe M, Waeber B, Zannad F. Angiotensin receptor blockers: therapeutic targets and cardiovascular protection. *Blood Press* 2005; 14: 196-209.
 138. Waeber B, Burnier M, Brunner HR. Compliance with anti-hypertensive therapy. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 973-85.
 139. Clement D, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, Gheeraert PJ, Missault LH, Braun JJ, Six RO, Van Der Niepen P, O'Brien E; Office versus Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 2407-15.
 140. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancina G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987; 5: 93-8.
 141. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancina G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993; 11: 1133-7.
 142. Sander D, Kukla C, Klingelhofer J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: a 3-year follow-up study. *Circulation* 2000; 102: 1536-41.
 143. Mancina G, Sega R, Milesi C, Cesana G, Zanchetti A. Blood-pressure control in the hypertensive population. *Lancet* 1997; 349: 454-7.
 144. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.
 145. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-16.
 146. Colhoun H, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH; CARDS Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
 147. 4S Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
 148. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
 149. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
 150. Bucher H, Griffith LE, Guyatt GH. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1998; 128: 89-95.
 151. Schwartz G, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-8.
 152. Ray K, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, Jackson G, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Early and late benefit of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE-IT-TIMI22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1405-10.
 153. de Lemos J, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E; A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndrome: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292: 1307-16.
 154. Nissen S, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Balantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzcu EM. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556-65.
 155. Reiner Z, Galic M, Hanzevacki M, Tedeschi-Reiner E. Concomitant use of statins and cytochrome P 450 inhibitors. *Lijec Vjesn* 2005; 127: 65-8.
 156. Grundy S, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of the metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-8.
 157. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
 158. Alberti K, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome - a new worldwide definition *Lancet* 2005; 366: 1059-62.
 159. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 637-51.
 160. Rees K, Bennett P, West R, Davey SG, Ebrahim S. Psychological interventions for coronary heart disease (Cochrane review). Oxford: Update Software, 2004.
 161. Albus C, Jordan J, Herrmann-Lingen C. Screening for psychosocial risk factors in patients with coronary heart disease - recommendations for clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004; 11: 75-9.
 162. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.

163. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-43.
164. Ridker P, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43.
165. Scarabin P, Arveiler D, Amouyel P, Dos Santos C, Evans A, Luc G, Ferrieres J, Juhan-Vague I; Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction. Plasma fibrinogen explains much of the difference in risk of coronary heart disease between France and Northern Ireland. *The PRIME Study. Atherosclerosis* 2003; 166: 103-9.
166. Yarnell J, Patterson CC, Sweetnam PM, Lowe GDO. Haemostatic/inflammatory markers predict 10-year risk of IHD at least as well as lipids: the Caerphilly collaborative studies. *Eur Heart J* 2004; 25: 1049-56.
167. Blankenberg S, Luc G, Ducimetiere P, Arveiler D, Ferrieres J, Amouyel P, Evans A, Cambien F, Tiret L; PRIME Study Group. Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Circulation* 2003; 108: 2453-9.
168. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004; 351: 2611-8.
169. Pearson T, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-551.
170. Lowe G. Can haematological tests predict cardiovascular risk? The 2005 Kettle Lecture. *Br J Haematol* 2006; 133: 232-50.
171. Lowe G. Circulating inflammatory markers and risks of cardiovascular and non-cardiovascular disease. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1618-27.
172. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, Lowe GD, Pepys MB, Gudnason V. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1387-97.
173. Geelen A, Brouwer IA, Schouten EG, Maan AC, Katan MB, Zock PL. Effects of n-3 fatty acids from fish on premature ventricular complexes and heart rate in humans. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 416-20.
174. Ye Z, Liu EH, Higgins JP, Keavney BD, Lowe GD, Collins R, Danesh J. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66 155 cases and 91 307 controls. *Lancet* 2006; 367: 651-8.
175. Myers R, Kiely DK, Cupples LA, Kannel WB. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study. *Am Heart J* 1990; 120: 963-9.
176. Hawe E, Talmud PJ, Miller GJ, Humphries SE. Family history is a coronary heart disease risk factor in the Second Northwick Park Heart Study. *Ann Hum Genet* 2003; 67: 97-106.
177. Beekman M, Heijmans BT, Martin NG, Pedersen NL, Whitfield JB, DeFaire U, van Baal GC, Snieder H, Vogler GP, Slagboom PE, Boomsma DI. Heritabilities of apolipoprotein and lipid levels in three countries. *Twin Res* 2002; 5: 87-97.
178. Austin M, Sandholzer C, Selby JV, Newman B, Krauss RM, Utermann G. Lipoprotein(a) in women twins: heritability and relationship to apolipoprotein(a) phenotypes. *Am J Hum Genet* 1992; 51: 829-40.
179. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000; 102: 1082-5.
180. Pankow J, Folsom AR, Cushman M, Borecki IB, Hopkins PN, Eckfeldt JH, Tracy RP. Familial and genetic determinants of systemic markers of inflammation: the NHLBI family heart study. *Atherosclerosis* 2001; 154: 681-9.
181. Worns M, Victor A, Galle PR, Hohler T. Genetic and environmental contributions to plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels - a study in twins. *Genes Immun* 2006; 7: 600-5.
182. Humphries S, Ridker PM, Talmud PJ. Genetic testing for cardiovascular disease susceptibility: a useful clinical management tool or possible misinformation? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 628-36.
183. Redon J, Ishikawa S, Fitch KR, Feuk L, Perry GH, Andrews TD, Fiegler H, Shapero MH, Carson AR, Chen W, Cho EK, Dallaire S, Freeman JL, Gonzalez JR, Gratacos M, Huang J, Kalaitzopoulos D, Komura D, MacDonald JR, Marshall CR, Mei R, Montgomery L, Nishimura K, Okamura K, Shen F, Somerville MJ, Tchinda J, Valsesia A, Woodwark C, Yang F, Zhang J, Zerjal T, Zhang J, Armengol L, Conrad DF, Estivill X, Tyler-Smith C, Carter NP, Aburatani H, Lee C, Jones KW, Scherer SW, Hurles ME. Global variation in copy number in the human genome. *Nature* 2006; 444: 444-54.
184. Casas J, Cooper J, Miller GJ, Hingorani AD, Humphries SE. Investigating the genetic determinants of cardiovascular disease using candidate genes and meta-analysis of association studies. *Ann Hum Genet* 2006; 70: 145-69.
185. Wilson P, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1997; 97: 1837-47.
186. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105: 310-15.
187. Cooper J, Miller GJ, Humphries SE. A comparison of the PROCAM and Framingham point-scoring systems for estimation of individual risk of coronary heart disease in the Second Northwick Park Heart Study. *Atherosclerosis* 2005; 181: 93-100.
188. Yang Q, Khoury MJ, Friedman JM, Little J, Flanders WD. How many genes underlie the occurrence of common complex diseases in the population? *Int J Epidemiol* 2005; 34: 1129-37.
189. Goldstein J, Brown M. Familial hypercholesterolaemia. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, eds. *The metabolic basis of inherited disease*. New York, NY: McGraw-Hill, 1995: 1215-45.
190. Patterson D, Slack J. Lipid abnormalities in male and female survivors of myocardial infarction and their first-degree relatives. *Lancet* 1972; 1: 393-9.
191. Scientific Steering Committee on behalf of Simon Broome Register Group. The risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *BMJ* 1991; 303: 893-6.
192. Williams R, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Lepert MF, Ludwig EH, Hopkins PN. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolaemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol* 1993; 72: 171-6.
193. Umans-Eckenhausen M, Defesche JC, Sijbrands EJ, Scheerder RL, Kastelein JJ. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. *Lancet* 2001; 357: 165-8.

194. Heath K, Humphries SE, Middleton-Price H, Boxer M. A molecular genetic service for diagnosing individuals with familial hypercholesterolaemia (FH) in the United Kingdom. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 244-52.
195. Fouchier S, Defesche JC, Umans-Eckenhausen MW, Kastelein JP. The molecular basis of familial hypercholesterolemia in The Netherlands. *Hum Genet* 2001; 109: 602-15.
196. Holla O, Teie C, Berge KE, Leren TP. Identification of deletions and duplications in the low density lipoprotein receptor gene by MLPA. *Clin Chim Acta* 2005; 356: 164-71.
197. Heath K, Gahan M, Whittall RA, Humphries SE. Low-density lipoprotein receptor gene (LDLR) world-wide website in familial hypercholesterolaemia: update, new features and mutation analysis. *Atherosclerosis* 2001; 154: 243-6.
198. Myant N. Familial defective apolipoprotein B-100: a review, including some comparisons with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1993; 104: 1-18.
199. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derre A, Vileger L, Farnier M, Beucler I, Bruckert E, Chambaz J, Chanu B, Lecerf JM, Luc G, Moulin P, Weissenbach J, Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau C. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003; 34: 154-6.
200. Familial hypercholesterolemia in Spain: case-finding program clinical genetic aspects. *Semin Vasc Med* 2004; 4: 67-74.
201. Marks D, Thorogood M, Neil SM, Humphries SE, Neil HA. Cascade screening for familial hypercholesterolaemia: implications of a pilot study for national screening programmes. *J Med Screen* 2006; 13: 156-9.
202. Thorsson B, Sigurdsson G, Gudnason V. Systematic family screening for familial hypercholesterolemia in Iceland. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 335-8.
203. Leren T, Manshaus T, Skovholt U, Skodje T, Nossen IE, Teie C, Sorensen S, Bakken KS. Application of molecular genetics for diagnosing familial hypercholesterolemia in Norway: results from a family-based screening program. *Semin Vasc Med* 2004; 4: 75-85.
204. Hadfield S, Humphries SE. Implementation of cascade testing for the detection of familial hypercholesterolaemia. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 428-33.
205. Goldstein J, Hazzard WR, Schrott HG, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease. I. Lipid levels in 500 survivors of myocardial infarction. *J Clin Invest* 1973; 52: 1533-43.
206. Pajukanta P, Lilja HE, Sinsheimer JS, Cantor RM, Lusi AJ, Gentile M, Duan XJ, Soro-Paavonen A, Naukkarinen J, Saarela J, Laakso M, Ehnholm C, Taskinen MR, Peltonen L. Familial combined hyperlipidemia is associated with upstream transcription factor 1 (USF1). *Nat Genet* 2004; 36: 371-6.
207. Naukkarinen J, Gentile M, Soro-Paavonen A, Saarela J, Koistinen HA, Pajukanta P, Taskinen MR, Peltonen L. USF1 and dyslipidemias: converging evidence for a functional intronic variant. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 2595-605.
208. von Eckardstein A. Differential diagnosis of familial high density lipoprotein deficiency syndromes. *Atherosclerosis* 2006; 186: 231-9.
209. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, Jonsson B, Schenk-Gustafsson K, Tendera M. Cardiovascular disease in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 994-1005.
210. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Stobos N, Fabunmi RP, Grady D, Haan CK, Hayes SN, Judelson SR, Keenan NL, McBride P, Oraril S, Ouyang P, Oz MC, Mendelsohn SC, Pasternak RC, Pinn VW, Robertson RM, Schenk-Gustafsson K, Sila CA, Smith SC Jr, Sopko G, Taylor AL, Walsh BW, Wenger NK, Williams CL; American Heart Association. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004; 109: 672-93.
211. Manolio T, Pearson T, Wenger NH, Barrett-Connor E, Payne GH. Cholesterol and heart disease in older persons and women. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 161-76.
212. Jacobs A, Kelsey SF, Brooks MM, Faxon DP, Chaitman BR, Bittner V, Mock MB, Weiner BH, Dean L, Winston C, Drew L, Sopko G. Better outcome for women compared with men undergoing coronary revascularization: a report from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation* 1998; 98: 1279-85.
213. Stramba-Badiale M, Priori SG. Gender-specific prescription for cardiovascular diseases? *Eur Heart J* 2005; 26: 1571-2.
214. Ridker P, Cook NR, Lee IM. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1293-304.
215. Kachelriess M, Kalender WA. Electrocardiogram-correlated image reconstruction from subsecond spiral computed tomography scans of the heart. *Med Phys* 1998; 25: 2417-31.
216. Tedeschi-Reiner E, Reiner Z, Sonicki Z. Atherosclerosis of retinal arteries in men: role of serum lipoproteins and apoproteins. *Croat Med J* 2004; 45: 333-7.
217. Tedeschi-Reiner E, Strozzi M, Skoric B, Reiner Z. Relation of atherosclerotic changes in retinal arteries to the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1107-9.
218. Berl T, Henrich W. Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 8-18.
219. Fox C, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PWF, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004; 291: 844-50.
220. Sarafidis P, Whaley-Connell S, Sowers J, Bakris GL. Cardiometabolic syndrome and chronic kidney disease: what is the link? *J Cardiometab Syndr* 2006; 1: 58-65.
221. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, Slatopolsky E. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 429-36.
222. Strippoli G, Craig JC, Manno C, Schena FP. Hemoglobin targets for the anemia of chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3154-65.
223. Segura J, Gracia-Donaire JA, Praga M, Ruilope LM. Chronic kidney disease as a situation of high added risk in hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (4 Suppl 2): S136-S140.
224. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, Norris CM, Tonelli M, Ghali WA, Knudson ML. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy and outcomes in 6247 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1587-92.
225. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk people. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
226. CURE 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.
227. Bonarjee V, Carstensen S, Caidahl K, Nilsen DW, Edner M, Berning J. Attenuation of left ventricular dilatation after acute myocardial infarction by early initiation of enalapril therapy. *CONSENSUS II Multi-Echo Study Group. Am J Cardiol* 1993; 72: 1004-9.

228. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347: 969-74.
229. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2006; 27: 1979-2030.
230. Getz L, Sigurdsson JA, Hetlevik I, Kirkengen AL, Romundstad S, Holmen J. Estimating the high risk group for cardiovascular disease in the Norwegian HUNT 2 population according to the 2003 European guidelines: modelling study. *BMJ* 2005; 331: 551.