

Prevenzione Italia 2021

Un update del Documento di consenso e raccomandazioni per la prevenzione cardiovascolare in Italia

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

in collaborazione con:

SIC Società Italiana di Cardiologia
SID Società Italiana di Diabetologia
SIMI Società Italiana di Medicina Interna
SIIA Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa
SISA Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi
SIN Società Italiana di Nefrologia
SIO Società Italiana dell'Obesità
SIT Società per la Salute Digitale e la Telemedicina
SINut Società Italiana di Nutraceutica
AICPR Associazione Italiana di Cardiologia Clinica, Preventiva e Riabilitativa
IMSS Istituto di Medicina e Scienza dello Sport – Sport e Salute
SIGG Società Italiana di Gerontologia e Geriatria
CNR Consiglio Nazionale delle Ricerche
FDM Fondazione Dieta Mediterranea

Hanno aderito al documento:

AMD Associazione Medici Diabetologi
FIV Fondazione Italiana Vascolare
SIAPAV Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare
SIDV Società Italiana di Diagnostica Vascolare
SISET Società Italiana Studio Emostasi e Trombosi
SISMEC Società Italiana di Statistica Medica ed Epidemiologia Clinica

COORDINAMENTO SCIENTIFICO

Prof. Massimo Volpe

*Cattedra di Cardiologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Facoltà di Medicina e Psicologia,
Sapienza Università di Roma
U.O.C. Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Andrea, Roma
e-mail: massimo.volpe@uniroma1.it*

COORDINAMENTO EDITORIALE

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

ASSISTENZA EDITORIALE

Sig.ra Simona Scalera (Roma)

CONSIGLIO DIRETTIVO SIPREC

Massimo Volpe (Roma), Bruno Trimarco (Napoli), Gaetano Crepaldi (Padova), Simonetta Bellone (Novara), Paolo Bellotti (Savona), Marco Bertolotti (Modena), Alessandro Biffi (Roma), Agostino Consoli (Chieti), Alberto Corsini (Milano), Giovambattista Desideri (L'Aquila), Claudio Ferri (Roma), Maria Grazia Modena (Modena), Giulio Nati (Roma), Matteo Pirro (Perugia), Speranza Rubattu (Roma), Giuliano Tocci (Roma), Saula Vigili de Kreutzenberg (Padova), Roberto Volpe (Roma)

AUTORI

Allegra Battistoni (Roma), Giovanna Gallo (Roma), Caterina Oriana Aragona (Messina), Fabio Barchiesi (Roma), Alessio Basolo (Pisa), Simonetta Bellone (Novara), Paolo Bellotti (Savona), Marco Bertolotti (Modena), Andrea Bianco (Cagliari), Alessandro Biffi (Roma), Claudio Borghi (Bologna), Arrigo Francesco Giuseppe Cicero (Bologna), Agostino Consoli (Chieti), Alberto Corsini (Milano), Giovambattista Desideri (L'Aquila), Barbara Di Giacinto (Roma), Fredrick Fernando (Roma), Claudio Ferri (L'Aquila), Leonarda Galiuto (Roma), Davide Grassi (L'Aquila), Guido Grassi (Milano), Giancarlo Icardi (Genova), Ciro Indolfi (Catanzaro), Elisa Lodi (Modena), Maria Grazia Modena (Modena), Maria Lorenza Muiesan (Brescia), Giulio Nati (Roma), Andrea Orsi (Genova), Stefano Palermi (Napoli), Gianfranco Parati (Milano), Andrea Passantino (Bari), Alessandra Patelli (Roma), Antonio Pelliccia (Roma), Martino Pengo (Milano), Pasquale Perrone Filardi (Napoli), Gianluca Perseghin (Milano), Matteo Pirro (Perugia), Roberto Pontremoli (Genova), Giuseppe Rengo (Napoli), Roberta Ricotti (Novara), Damiano Rizzoni (Brescia), Bianca Rocca (Roma), Carlo Rotella (Firenze), Speranza Rubattu (Roma), Guido Salvetti (Pisa), Angela Sciacqua (Catanzaro), Andrea Serdoz (Roma), Felice Sirico (Napoli), Maria Rosaria Squeo (Roma), Giuliano Tocci (Roma), Bruno Trimarco (Napoli), Saula Vigili de Kreutzenberg (Padova), Roberto Volpe (Roma), Massimo Volpe (Roma)

REVISORI

Francesco Perticone (Catanzaro), Maurizio Averna (Palermo), Carmine Savoia (Roma), Augusto Zaninelli (Firenze)

GIORNALE ITALIANO DI CARDIOLOGIA

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

INTRODUZIONE

Prevenzione cardiovascolare e COVID-19

Massimo Volpe, Allegra Battistoni

e1

Inquadramento epidemiologico delle malattie cardiovascolari in Italia

Massimo Volpe, Giuliano Tocci, Giovanna Gallo

e3

PARTE 1 – GLI STILI DI VITA CORRETTI NELLA POPOLAZIONE GENERALE:

ADERENZA AGLI STILI DI VITA, COSA C'È DI NUOVO

1.1 Promozione di stili di vita corretti

Paolo Bellotti, Leonarda Galiuto, Roberto Volpe

e6

1.2 Interventi sull'alimentazione

Roberto Volpe, Stefania Maggi

e9

1.3 Programmi aziendali di salute cardiovascolare

Alessandro Biffi, Fredrick Fernando, Stefano Palermi, Felice Sirico

e12

1.4 Prevenzione cardiovascolare negli sportivi

Andrea Serdoz, Alessandra Patelli, Maria Rosaria Squeo, Fabio Barchiesi, Antonio Pelliccia, Barbara Di Giacinto

e15

1.5 Strategia di prevenzione primaria nella popolazione e negli individui e valutazione di costo-efficacia della prevenzione primaria

Massimo Volpe, Giuliano Tocci

e19

PARTE 2 – INTERVENTI INDIVIDUALI PER IL CONTROLLO DEI FATTORI DI RISCHIO

E LA RIDUZIONE DEL RISCHIO GLOBALE INDIVIDUALE

2.1 Fattori di rischio cardiovascolare e impatto sugli eventi cardiovascolari

Damiano Rizzoni, Giuliano Tocci, Maria Lorenza Muiesan

e24

2.2 Andamento dei fattori di rischio cardiovascolari e metabolici in Italia

Claudio Ferri, Roberto Volpe

e27

2.3 Linee guida europee sull'ipertensione arteriosa

Guido Grassi, Claudio Ferri

e30

2.4 Gestione terapeutica dell'ipercolesterolemia e delle dislipidemie

Arrigo Francesco Giuseppe Cicero, Davide Grassi, Marco Bertolotti, Alberto Corsini, Matteo Pirro

e31

2.5 Gestione terapeutica del diabete mellito: il monitoraggio della glicemia e nuove linee guida del diabete

Agostino Consoli, Saula Vigili de Kreutzenberg, Gianluca Perseghin

e39

2.6 La terapia antiplastrinica alla luce dei risultati dei nuovi trial

Giovambattista Desideri, Bianca Rocca

e43

2.7 Ruolo dei biomarcatori nella prevenzione delle malattie cardiovascolari

Speranza Rubattu

e47

2.8 Interventi su sovrappeso e obesità

Alessio Basolo, Carlo Rotella, Guido Salvetti

e50

2.9 Gestione e prescrizione dell'attività fisica/training fisico

Andrea Passantino, Caterina Oriana Aragona, Andrea Bianco

e52

2.10 Vaccinazioni

Giancarlo Icardi, Andrea Orsi, con la collaborazione di Elisabetta Costa, Irene Giberti e Rosa Amato

e54

GIORNALE ITALIANO DI CARDIOLOGIA

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

PARTE 3 – INTERVENTI SU POPOLAZIONI SPECIFICHE

- 3.1 Bambini e adolescenti: focus sull'ipertensione arteriosa**
Simonetta Bellone, Roberta Ricotti e61
- 3.2 Anziani**
Angela Sciacqua, Giuseppe Rengo e62
- 3.3 Il punto sulla prevenzione cardiovascolare nella donna**
Maria Grazia Modena, Elisa Lodi e66

PARTE 4 – CONDIZIONI CLINICHE SPECIFICHE

- 4.1 Prevenzione nel post-infarto**
Ciro Indolfi, Pasquale Perrone Filardi e71
- 4.2 Scompenso cardiaco**
Giovanna Gallo e77
- 4.3 Insufficienza renale cronica come fattore di rischio cardiovascolare**
Roberto Pontremoli e80

PARTE 5 – ASPETTI PARTICOLARI

- 5.1 Telemedicina**
Elisa Lodi, Maria Grazia Modena e83
- 5.2 Aderenza alla terapia delle malattie cardiovascolari croniche: nuove soluzioni**
Claudio Borghi, Giovambattista Desideri, Giuliano Tocci, Bruno Trimarco, Giulio Nati e86
- 5.3 Sviluppo ed uso di tecnologie innovative per la valutazione del rischio cardiovascolare globale individuale nella pratica clinica**
Martino Pengo, Gianfranco Parati e92

Bibliografia

e96

Prevention Italy 2021

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

Cardiovascular prevention represents one of the most important strategies of public health, since cardiovascular diseases are the first cause of morbidity and mortality worldwide.

Measures to promote a healthy lifestyle and an adequate control of risk factors need be highlighted also during the COVID-19 outbreak, which has dramatically changed the priorities and the use of available resources by the National Health Systems. Indeed, the COVID-19 pandemic and the consequent lockdown measures imposed in several countries have caused a widespread diffusion of behaviors with detrimental effects on the cardiovascular system, including inappropriate dietary habits, sedentary lifestyle and smoking. Moreover, as a consequence of the COVID-19 outbreak, a relevant number of programmed follow-up visits and screening procedures have been cancelled, and hospital admissions for severe acute pathologies, such as myocardial infarction, have been significantly reduced, with a parallel increase in fatality and complication rates. This represents a serious social issue, whose impact will last for many years, and which deserves priority attention by the scientific and healthcare communities. In such a context, cardiovascular prevention may play a key role in interrupting this vicious circle.

The aim of this update of the 2018 SIPREC consensus document is to analyze and highlight the available evidence produced by medical research over the last 3 years, providing with the synergistic contribution of many scientific societies an integrated tool to support clinical practice. Indeed, important new recommendations have been introduced in the management of hypertension, dyslipidemias and type 2 diabetes, consisting in the identification of lower therapeutic targets, the promotion of combination strategies and the introduction in routine clinical practice of new effective pharmacological classes, such as sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes and heart failure and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors for hypercholesterolemia. Moreover, new evidence has become available for the management of antiplatelet therapy, both in primary and secondary prevention.

Finally, much attention has been devoted to telemedicine, which has shown great promise to support cardiovascular prevention and care not only during the COVID-19 pandemic but also as part of routine care in the future.

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

INTRODUZIONE

Prevenzione cardiovascolare e COVID-19

Massimo Volpe, Allegra Battistoni

*Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Sapienza Università di Roma,
U.O.C. Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Andrea, Roma*

G Ital Cardiol 2021;22(5 Suppl 1):e1-e2

Nell'ultimo anno il mondo e il settore medico in particolare hanno attraversato uno stravolgimento epocale dei sistemi e delle priorità, a causa dell'inarrestabile pandemia da sindrome respiratoria acuta severa coronavirus 2 (SARS-CoV-2) che si è diffusa a partire dal gennaio 2020. La popolazione di tutto il mondo, così come i sistemi sanitari nazionali, hanno dovuto fronteggiare delle sfide finora sconosciute e senza precedenti almeno nell'era moderna. Infatti, la diffusione del COVID-19 non solo ha modificato la vita di tutti i giorni, ma anche il sistema medico-assistenziale e la capacità di fornire assistenza così come era organizzato in precedenza. In Italia, durante il primo lockdown della primavera 2020, a causa del numero elevatissimo di pazienti affetti da COVID-19 che necessitavano di essere ricoverati in ambiente ospedaliero, sono stati autorizzati i ricoveri ospedalieri di altra natura solo in caso di urgenza. Inoltre, sono state autorizzate solo le prestazioni ambulatoriali indifferibili, per proteggere i cittadini e alleggerire la gestione negli ospedali diventati di fatto centri COVID-19. Questo ha comportato la perdita di numerosissime prestazioni, si pensi infatti che nella sola città di Torino in questo periodo non sono state espletate circa 250 000 prestazioni ambulatoriali¹. Ad aggravare ulteriormente la difficile gestione della salute della popolazione ha contribuito la diminuzione degli accessi in pronto soccorso da parte dei cittadini per il timore di contrarre il virus, con conseguenze disastrose. Per esempio, nel periodo del primo lockdown (ed in parte ancora oggi) si è assistito ad una riduzione del quasi il 50% nelle ospedalizzazioni per infarto del miocardio, con un parallelo aumento della mortalità per infarto e delle complicanze².

Questi dati risultano ancor più allarmanti alla luce del fatto che nel 2019 le malattie cardiovascolari si confermavano come la prima causa di mortalità globale. Infatti, i dati pubblicati dall'American Heart Association³ all'inizio di quest'anno dimostrano che a livello globale quasi 19 milioni di persone sono morte per malattie cardiovascolari nel 2019, riflettendo un aumento del 17% rispetto all'ultimo decennio. Inoltre, ci sono stati più di 523 milioni di casi di malattie cardiovascolari, con un aumento del 26% rispetto al 2010.

Ad aggravare questo quadro è la stima che la pandemia influenzerà negativamente il trend delle malattie cardiovascolari per molti anni a venire. Infatti, il COVID-19 non solo ha avuto un impatto enorme sulla vita umana in tutto il mondo nell'ultimo anno, essendo la quarta causa di morte nel 2020, ma ha anche un impatto diretto e indiretto sui tassi di prevalenza e mortalità delle malattie cardiovascolari. Gli esperti stimano che tale influenza si perpetuerà a lungo in futuro. Infatti, se da una parte siamo a conoscenza dei danni diretti a carico del miocardio e dei vasi da parte del virus SARS-CoV-2⁴, dall'altra parte più subdolamente, ma in maniera altrettanto incisiva e dirompente, le circostanze straordinarie a cui la pan-

demia ci ha sottoposto hanno cambiato il modo in cui viviamo, aumentando la diffusione di comportamenti noti per il loro potenziale di aumentare il rischio di malattie cardiovascolari, che avranno un impatto ramificato e duraturo sulla salute. Numerose evidenze hanno infatti dimostrato che i principi dello "stay-at-home" imposto dal lockdown, insieme alla modificazione nelle possibilità di approvvigionamento della filiera alimentare, hanno favorito l'alimentazione a base di cibi calorici, ad alto contenuto di grassi, a lunga conservazione, sapidi, a discapito di quelli freschi, scardinando i principi della dieta mediterranea⁵. Tali abitudini alimentari hanno favorito l'aumento del peso corporeo, assieme all'impossibilità di circolare liberamente, allo smart working e alla chiusura delle palestre che hanno ulteriormente ridotto il tempo dedicato all'attività fisica di molte persone. Ciò ha determinato, e determinerà in futuro, non solo un aumento del rischio di malattie cardiovascolari, ma anche di sviluppare osteoporosi, obesità, diabete e tumori⁶. Inoltre, gli alti livelli di stress a cui la popolazione è stata sottoposta hanno comportato l'adozione di comportamenti a rischio come l'abitudine tabagica e l'assunzione di alcool e la diffusione di sostanza illecite tra i giovani⁵.

Parallelamente a questo aumento del rischio per la salute della popolazione, si è resa sempre più evidente la necessità imprescindibile di ridurre il carico di richieste e prestazioni sul sistema sanitario nazionale, i cui spazi sono tuttora limitati dalla presenza di percorsi dedicati ai pazienti affetti da COVID-19 e i cui tempi sono ulteriormente dilazionati⁷. In quest'ottica, la prevenzione "at home" e sul territorio diventa quindi sempre più necessaria e una missione ancor più integrante della professione medica anche nell'ottica socio-economica al fine di evitare il collasso dei sistemi sanitari sotto la pressione del doppio fuoco della pandemia e delle patologie cardiovascolari acute e croniche. In particolare, è ormai noto che i fattori di rischio cardiovascolare e le malattie cardiovascolari rappresentano un moltiplicatore per la letalità del COVID-19 dal momento che, quando presenti, aggravano la prognosi dei pazienti affetti⁸. Pertanto, la circolazione tra gli addetti ai lavori e la successiva diffusione al pubblico dei principi di prevenzione cardiovascolare, nella forma più recente possibile, deve essere incentivata in un momento in cui anche l'informazione medica e la comunicazione sono state completamente sovvertite nella forma e nei contenuti.

Questo update del documento diffuso dalla SIPREC nel 2018 si prefigge quindi di portare all'attenzione dei colleghi interessati all'ambito della prevenzione cardiovascolare, le novità che la ricerca medica ha prodotto negli ultimi 3 anni al fine di fornire uno strumento aggiornato da integrare nella propria pratica clinica. In particolare, dalla precedente edizione di questo documento di raccomandazioni, le Società Europee di Cardiologia e dell'Aterosclerosi in associazione alla

Società Europea dell'Iperensione Arteriosa e all'Associazione Europea per lo Studio del Diabete, hanno diffuso le linee guida aggiornate per la gestione dell'ipertensione arteriosa, del diabete mellito e delle dislipidemie, rispettivamente⁹⁻¹¹.

I capitoli dedicati di questo documento illustreranno le maggiori novità nel campo dell'ipertensione, che riguardano soprattutto un'indicazione allargata e prioritaria per la terapia di associazione in quasi la totalità dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa, con target pressori inferiori rispetto a quelli usati in precedenza, anche nelle persone anziane "fit"⁹. Una maggiore e più efficace prevenzione cardiovascolare può favorire anche la prospettiva di presentarsi ad un "appuntamento" rischioso, ad esempio con il COVID-19, in condizioni migliori e quindi con una prognosi migliore.

Nel campo del diabete, la novità maggiore è sicuramente rappresentata dalle nuove molecole ipoglicemicizzanti entrate in commercio, gli antagonisti del cotrasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2) a livello renale¹². Gli inibitori di SGLT2 (o glicosidi) includono tre molecole – empagliflozin, canagliflozin e dapagliflozin – sono approvati in Italia per il trattamento del diabete di tipo 2. Tali farmaci non solo hanno mostrato efficacia nel controllo del diabete e nel migliorare la prognosi, soprattutto dei pazienti affetti anche da malattie cardiovascolari, ma nei più recenti trial, anche efficacia nel ridurre gli eventi cardiovascolari in pazienti affetti da scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta in assenza di diabete, diventando così una nuova arma per il controllo delle malattie cardiovascolari¹².

Novità esistono anche nel campo delle dislipidemie, in quanto le ultime linee guida hanno indicato nuovi target per il trattamento dell'ipercolesterolemia nei pazienti a diverso profilo di rischio cardiovascolare, individuando a tal riguardo il ruolo modificatore della presenza di danno d'organo vascolare subclinico. Nelle ultime linee guida vengono anche stabilite le indicazioni per l'utilizzo dei farmaci ipolipemizzanti inibitori di PCSK9 sia nella prevenzione secondaria delle malattie cardiovascolari che nei pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare¹¹. Inoltre, si affacciano interessanti nuovi approcci farmacologici come l'acido bempedoico e l'inclisiran.

Un capitolo del documento sarà dedicato alle vaccinazioni, in particolare quella antinfluenzale. Infatti, recenti evidenze indicano che i pazienti ad alto rischio cardiovascolare

sottoposti al vaccino antinfluenzale presentano un'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori sensibilmente inferiore rispetto alla controparte non vaccinata¹³. Questo dato risulta tanto più interessante nell'ottica di una riduzione delle risorse del sistema sanitario in corso di pandemia.

Il documento poi affronterà le nuove raccomandazioni circa come impostare la terapia antiplastrinica in prevenzione primaria e secondaria alla luce delle recenti evidenze scientifiche. Ulteriori novità saranno presentate nell'ambito della telemedicina, diventata sempre più cruciale in un mondo in cui le raccomandazioni dei governi sono volte al distanziamento sociale, e nella prevenzione di genere, argomento rimasto di nicchia per troppo tempo. Le prospettive della telemedicina si sono molto ampliate durante la crisi pandemica, il lockdown e le difficoltà di raggiungere il proprio medico, e questo aspetto, assieme all'aumentato "know-how" degli operatori, costituisce uno dei pochi prodotti positivi di questo anno così difficile.

Un'ampia parte di questo documento è dedicata al miglioramento degli stili di vita come strumento fondamentale delle strategie di prevenzione cardiovascolare. Raccomandazioni concrete e reali sugli stili di vita vanno indirizzate ad individui di tutte le età, dai bambini ed adolescenti fino ai più anziani. Tuttavia, a nostro avviso, è fondamentale implementare gli stili di vita virtuosi, soprattutto alimentazione corretta ed equilibrata, attività fisica adeguata, astensione da tabacco ed alcool nei nostri giovani, per assicurare loro una vita più sana ed al nostro sistema una sanità più sostenibile. Crediamo che una grande occasione sia rappresentata da programmi che investano in prevenzione e nei giovani ed in questa ottica il Next Generation EU sembra un'occasione straordinaria da non perdere per realizzare questi obiettivi.

Infine, una considerazione sulla natura multidisciplinare del documento e sulla partecipazione di tante Società Scientifiche interessate e di tanti studiosi con competenze scientifiche e professionali diverse. È solo integrando queste competenze che si può affrontare un sistema così complesso e multidisciplinare come la prevenzione cardiovascolare e questo documento rappresenta un buon esempio di sinergia ed interposizione che consente di superare barriere disciplinari e cliniche con l'unica, irrinunciabile finalità di migliorare la salute dei nostri pazienti e medici.

INTRODUZIONE

Inquadramento epidemiologico delle malattie cardiovascolari in Italia

Massimo Volpe, Giuliano Tocci, Giovanna Gallo

*Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Sapienza Università di Roma,
U.O.C. Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Andrea, Roma*

G Ital Cardiol 2021;22(5 Suppl 1):e3-e5

Le malattie cardiovascolari (MCV) rappresentano oggi la prima causa di morte nel mondo, con una stima di circa 17 milioni di decessi/anno. In Italia le malattie cardiovascolari sono responsabili del 35.8% di tutti i decessi (32.5% negli uomini e 38.8% nelle donne), superando i 230 000 casi. In particolare, secondo i dati Istat del 2017, il 10.4% di tutti i decessi è stato attribuito a malattie ischemiche del cuore (11.3% negli uomini e 9.6% nelle donne) e il 9.2% ad eventi cerebrovascolari (7.6% negli uomini e 10.7% nelle donne). Le MCV sono tuttora anche la prima causa di ricovero ospedaliero in Italia (14.5% di tutti i ricoveri, circa 1 milione di ricoveri/anno). Nel 2015, 4 italiani su 10, ovvero più di 20 milioni, sono ricorsi alle cure mediche per patologie croniche, di cui quelle di gran lunga più diffuse erano le MCV.

Nella maggior parte dei paesi europei, i ricoveri per MCV sono risultati in aumento, mentre i tassi di mortalità sono rimasti stabili. Nei paesi in via di sviluppo, invece, più del 40% del numero complessivo di decessi è da correlare a patologie cardiovascolari.

Il numero di anni di vita aggiustati per disabilità (*disability-adjusted life years*, DALY) è aumentato da una perdita di 85 milioni di DALY nel 1990 ad una perdita di oltre 182 milioni di DALY nel 2019. La causa determinante di questo rapido declino risiede nella diffusione delle MCV. I DALY rappresentano una stima degli anni di vita persi o vissuti con una disabilità determinata dalla presenza di una patologia. Un DALY perso è pertanto equivalente ad 1 anno di vita in salute perso.

La spiegazione di questo preoccupante andamento non è univoca. I progressi in ambito sanitario hanno permesso di prolungare l'aspettativa di vita. In particolare, nel corso delle ultime decadi è stato possibile registrare un costante declino della mortalità per MCV negli adulti ed anche nei soggetti anziani, tanto che l'aspettativa di vita a 65 anni in Europa è di 17.9 anni per gli uomini e 21.3 anni per le donne. Sebbene tale aspetto possa apparire un innegabile successo (e sicuramente lo è dal punto di vista clinico-terapeutico e socio-sanitario), di contro esso ha irrimediabilmente reso la popolazione europea (ed anche mondiale), una popolazione "anziana" e quindi "fragile" in quanto gravata da comorbidità o precedenti MCV.

Ciò è, almeno in parte, spiegato dal fatto che non si è assistito ad una sufficiente riduzione della prevalenza ed incidenza dei fattori di rischio per le MCV, per le quali è aumentato in modo esponenziale non soltanto il tempo di esposizione ai singoli fattori di rischio, ma anche la possibilità di interazione reciproca tra fattori. Quindi, l'allungamento dell'aspettativa di vita non è andato di pari passo con la durata dell'"aspettativa di vita in salute".

EPIDEMIOLOGIA DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Secondo i dati ISTAT del 2019, la popolazione residente in Italia è pari a 60 360 000 individui, con un'aspettativa di vita media pari a 81.1 anni negli uomini e 85.4 nelle donne. Sebbene ridotta rispetto alle precedenti analisi, la mortalità per cause cardiovascolari rappresenta ancora oggi il principale determinante dell'aspettativa di vita nella popolazione generale, essendo registrati 365 casi di morte per malattie del sistema circolatorio per 100 000 abitanti (rispetto ai 446 casi nel 1971 per 100 000 abitanti).

A fronte di questa incoraggiante riduzione della mortalità dovuta alle MCV, il carico di malattia legato ad esse è ancora al primo posto, seguito immediatamente e con livello crescente dalle malattie neoplastiche (Figura 1).

Le MCV sono, infatti, la causa più frequente di ospedalizzazione in Italia. Nel 2015 i tassi di ospedalizzazione (numero di dimissioni ospedaliere per diagnosi principale su popolazione residente per 100 000 in regime di ricovero ordinario) negli uomini sono risultati essere più del doppio di quelli delle donne. In particolare, sono stati registrati tassi simili tra sessi di eventi cardiovascolari acuti, tra cui infarto acuto del miocardio (pari a 374.5 ricoveri per 100 000 negli uomini e 148.8 ricoveri per 100 000 nelle donne), forme acute e subacute di ischemia cardiaca (nel 2015 pari a 509.4 ricoveri per 100 000 uomini vs 194.4 ricoveri per 100 000 donne) e per le malattie ischemiche nel loro complesso (nel 2015 pari a 869.8 ricoveri per 100 000 uomini vs 297.9 ricoveri per 100 000 donne). Sempre nello stesso anno, negli uomini il tasso di ospedalizzazione per il complesso delle malattie cerebrovascolari risulta del 37.0% superiore a quello delle donne.

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

Come detto precedentemente, anche la prevalenza di tali fattori di rischio cardiovascolare è risultata piuttosto elevata e complessivamente in costante e continua crescita rispetto a quanto osservato degli anni precedenti. Nel 2017 il 24.8% dei uomini e il 14.9% delle donne hanno riferito abitudine al fumo; inoltre, il 43.0% degli uomini e il 28.4% delle donne sono risultati essere in sovrappeso, mentre l'11.8% degli uomini e il 9.4% delle donne sono risultati obesi. Il 38.1% è risultato non praticare né attività fisica né sport, il 17.8% circa

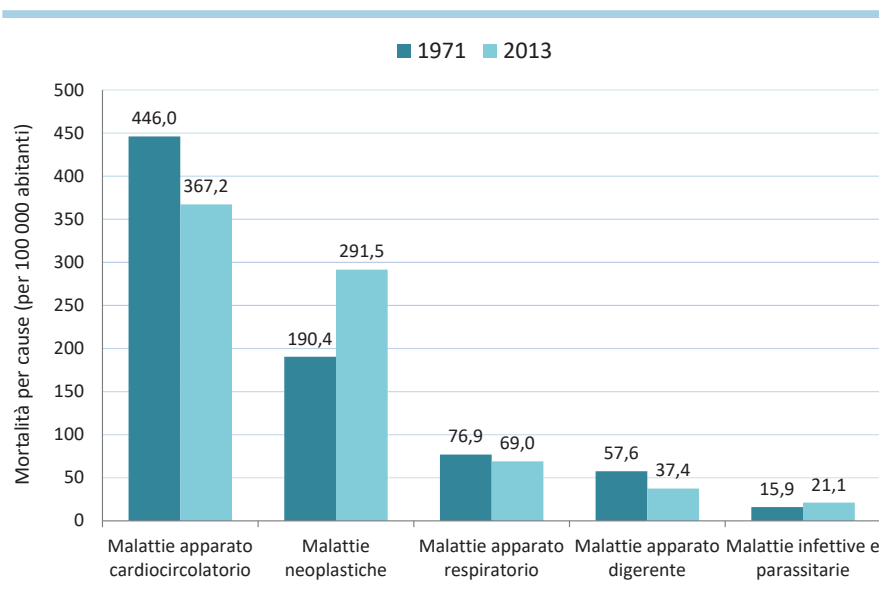


Figura 1. Mortalità per cause negli anni 1971 e 2013. Le malattie cardiovascolari continuano a rappresentare la principale causa di mortalità in Italia. Fonte Istat.

affetto da ipertensione arteriosa e il 5.7% affetto da diabete mellito. Tali ultime percentuali aumentano considerevolmente nelle categorie di soggetti anziani e grandi anziani.

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

Un recente studio italiano ha dimostrato come in una coorte di circa 7000 soggetti di età compresa tra 49 e 70 anni seguiti presso la Medicina Generale, il 15.1% poteva essere definito ad elevato rischio cardiovascolare e il 19.9% a rischio cardiovascolare molto elevato secondo le tabelle di rischio elaborate con l'algoritmo del Progetto CUORE¹⁴. Traslando questi dati alla popolazione generale, significa circa 4.68 milioni

circa di soggetti a rischio cardiovascolare elevato e 6.17 milioni a rischio cardiovascolare molto elevato.

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

È, peraltro, interessante notare come le MCV, ed in particolare l'ipertensione arteriosa, siano in grado di condizionare negativamente la percezione dello stato di salute della popolazione generale. Secondo i dati Istat, l'ipertensione arteriosa rappresenta oggi la principale causa di malattia nella popolazione generale (Figura 2).

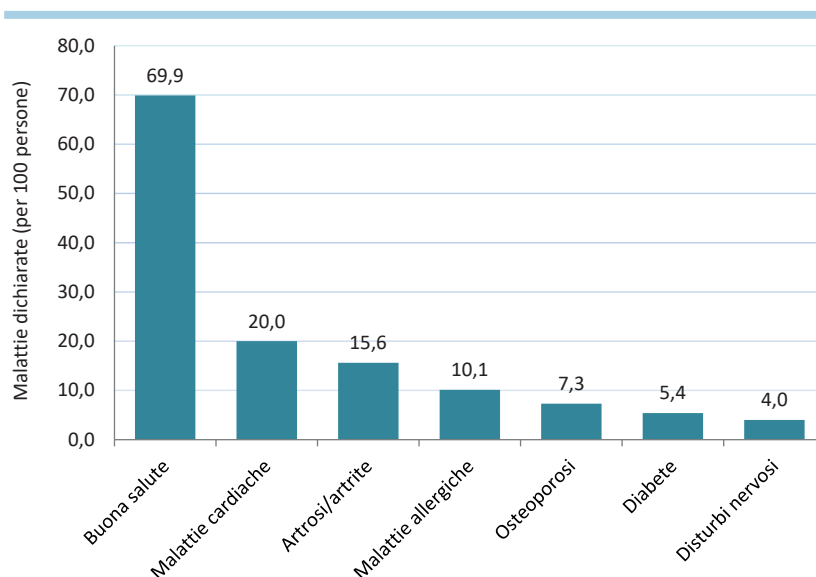


Figura 2. Percezione dello stato di salute/malattia in Italia. Le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di percezione di malattia nel nostro Paese. Fonte Istat.

Confrontando i dati sulle MCV in Italia tra le due indagini 1998-2002 e 2008-2012 dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare nell'ambito del Progetto CUORE dell'Istituto Superiore di Sanità raccolti su soggetti adulti di età compresa tra 35-74 anni, è possibile osservare come la prevalenza dell'ipertensione arteriosa sia rimasta pressoché invariata negli uomini (dal 52.2% al 51.0%), mentre sia ridotta nelle donne (dal 44.3% al 37.2%)¹⁵. Di contro, la prevalenza di ipercolesterolemia è risultata aumentata sia negli uomini (dal 20.8% al 34.3%) che nelle donne (dal 24.6% al 36.6%), così come la presenza di obesità addominale è risultata aumentata sia negli uomini (dal 22.5% al 26.6%) che nelle donne (dal 35.9% al 40.3%)¹⁵. È interessante notare, peraltro, come mentre la prevalenza di diabete sia rimasta pressoché invariata sia negli uomini (dal 11.4% al 11.2%) che nelle donne (dal 7.8% al 7.6%)¹⁵.

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

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

CONCLUSIONI

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

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

PARTE 1 – GLI STILI DI VITA CORRETTI NELLA POPOLAZIONE GENERALE: ADERENZA AGLI STILI DI VITA, COSA C'È DI NUOVO

1.1

Promozione di stili di vita corretti

Paolo Bellotti¹, Leonarda Galiuto², Roberto Volpe³

¹U.O. Cardiologia, Ospedale San Paolo, Savona

²Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Fondazione Policlinico Gemelli-IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

³Unità Prevenzione e Protezione, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Roma

G Ital Cardiol 2021;22(5 Suppl 1):e6-e8

In questo particolare momento storico, nel quale l'aspettativa di vita si è ridotta a causa dell'aumento della mortalità cardiovascolare negli adulti della fascia di età tra i 35 ed i 64 anni, dell'aumento dell'obesità¹⁶ e del diabete¹⁷ e del minor controllo dell'ipertensione arteriosa, è necessario richiamare l'attenzione di medici, ricercatori e responsabili della politica sanitaria sulla promozione degli stili di vita corretti per prevenire le malattie cardiovascolari.

Infatti, se l'inattività fisica e l'alimentazione scorretta contribuiscono in modo sostanziale all'incidenza della morbidità e mortalità cardiovascolare e per tutte le cause, numerosi studi osservazionali hanno documentato i vantaggi di mantenere comportamenti salutari durante tutta la vita. Ad esempio, l'aderenza ad un'alimentazione di qualità ha dimostrato di ridurre a lungo termine il rischio di malattia e mortalità cardiovascolare anche nei giovani adulti¹⁸ e una corretta alimentazione e un adeguato stile di vita sono scelte indispensabili per prevenire le malattie cardiovascolari, anche in quei soggetti che mostrano un profilo genetico associato al rischio coronarico¹⁹.

Purtroppo, però, è ben noto come cattiva alimentazione e durata quotidiana del tempo trascorso in modo sedentario sono in aumento, mentre l'attività fisica vigorosa è in riduzione²⁰.

La US Preventive Services Task Force ha recentemente pubblicato una revisione di studi randomizzati²¹ e le raccomandazioni²² su come fornire un adeguato counseling per migliorare l'alimentazione e promuovere l'attività fisica (con o senza focus sulla perdita di peso) negli adulti ad aumentato rischio cardiovascolare. Tali comportamenti salutari, integrati con i dati relativi al fumo di sigaretta, indice di massa corporea, pressione arteriosa, glicemia a digiuno, livelli di colesterolo, sono utili al fine della composizione di quello che l'American Heart Association ha sviluppato come score di salute cardiovascolare o Life's Simple 7²³. Va aggiunto che appare importante sottolineare anche la valutazione dei fattori di rischio della donna in gravidanza, come ad esempio la preeclampsia, e del neonato, come il peso e la sensibilità all'insulina alla nascita, in modo da garantire una prevenzione cardiovascolare già in utero e nelle fasi iniziali della vita, per prevenire la trasmissione transgenerazionale del rischio cardiovascolare²⁴.

COME INTEGRARE LE RACCOMANDAZIONI SULLO STILE DI VITA NELLA PRATICA CLINICA?

In prima battuta è necessario fornire un supporto educativo-comportamentale, con diverse modalità in relazione alla durata e alla frequenza dei contatti. In media si cerca di realiz-

zare 12 contatti di mezz'ora ciascuno in 12 mesi. Le tecniche di counseling del comportamento si avvalgono di interviste motivazionali, tecniche di cambiamenti dei comportamenti, fissare degli obiettivi, risoluzione dei problemi e monitoraggio di se stessi. Il contenuto del counseling fornisce un contributo per incoraggiare l'adozione della corretta attività fisica e alimentazione.

L'*attività fisica* va prescritta, meglio in alleanza con esperti del settore, con indicazioni specifiche per modalità, intensità, durata e frequenza. Comunque, è bene che si raggiungano almeno i 150 min a settimana di attività moderata-intensa o 75 min di attività aerobica vigorosa ed è consigliabile inserire almeno due sessioni a settimana di attività di rinforzo e tono muscolare.

Per *corretta alimentazione* o dieta salutare si intende la scelta di un insieme di bevande e cibi vari e bilanciati, ottimizzati per mantenere un peso corretto, supportare la salute e prevenire la malattia. Ma il cibo è diventato un argomento così "cult" che può influenzare le nostre scelte e non sempre in maniera positiva. Basti pensare che, ad oggi, nel nostro Paese sono circa 70 i programmi televisivi in live o demand dedicati al cibo e che circa il 30% di italiani guarda ogni mese almeno 2 h di trasmissioni a tema "food". Per non parlare poi, del proliferare di diete talvolta improvvisate e senza evidenze scientifiche. In realtà, i principi basilari di una corretta alimentazione non sono cambiati in questi anni e, anzi, hanno avuto ulteriori conferme da studi e linee guida recenti²⁵⁻²⁸. Essi si basano sempre sugli alimenti tipici della dieta mediterranea, che hanno un'influenza benefica sull'organismo e sul rischio di malattie, e sulla sua corretta ripartizione dei nutrienti con circa il 55-60% di carboidrati (prevalentemente complessi), il 25-30% di grassi (soprattutto insaturi) e il 15% di proteine, preferendo come fonte i legumi e il pesce (Figura 3).

In definitiva, ancora una volta, dobbiamo:

- favorire il consumo di cereali (preferibilmente integrali), legumi, verdure, ortaggi, frutta, tutti cibi caratterizzati da un alto contenuto di fibre e, pertanto, utili per il loro effetto sul raggiungimento del senso di sazietà e per l'azione delle fibre sul microbioma intestinale e sul controllo della colesterolemia e della glicemia. In particolare, sono sufficienti circa 50 g/die di cereali integrali (equivalenti a 3 porzioni al dì) per ridurre il rischio cardiovascolare di circa il 20% (Figura 4)²⁹;
- ridurre gli acidi grassi saturi a meno del 10% dell'apporto energetico totale con la loro parziale sostituzione con quelli monoinsaturi (olio extravergine di oliva) e polinsaturi (pesce azzurro, salmone, frutta secca). Il rischio cardiov-



- Ripartizione ottimale delle calorie (**carboidrati 55%, grassi 30%, proteine 15%**)
 - Povera in acidi grassi saturi (**carni bianche**)
 - Ricca in acidi grassi monoinsaturi (**olio extravergine d'oliva***) e in polinsaturi omega-3 (**pesce, frutta secca***)
 - Ricca in fibre (**cereali integrali, legumi verdura, frutta**)
 - Ricca in proteine vegetali (**cereali, legumi**)
 - Ricca in antiossidanti (**verdura, frutta, olio extravergine d'oliva*, vino***)
 - Stagionalità, ecosostenibilità, convivialità
- *con moderazione nelle quantità

Figura 3. Caratteristiche della dieta mediterranea.

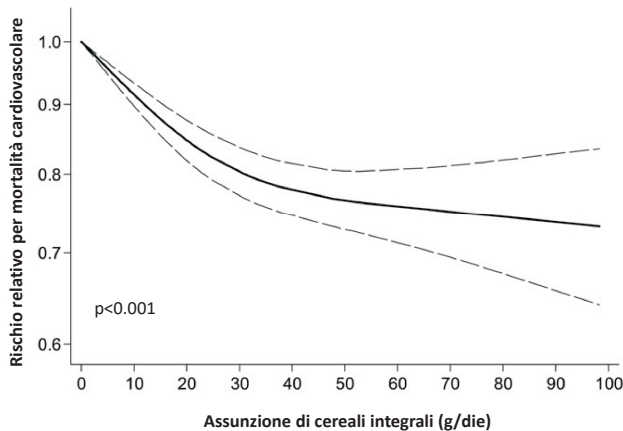


Figura 4. Assunzione giornaliera di cereali integrali in grammi e mortalità cardiovascolare. Adattata da Chen et al.²⁹.

scolare diminuisce infatti del 2-3% quando l'1% delle calorie dei grassi saturi viene sostituito da quelli polinsaturi;

- abolire gli acidi grassi parzialmente idrogenati (acidi grassi trans), presenti soprattutto nelle margarine "dure" e in prodotti da forno di basso pregio. Essi, aumentano il

rischio cardiovascolare, in quanto, oltre ad aumentare il colesterolo LDL, riducono il colesterolo HDL e portano a un'inflammatione della placca rendendola instabile (Figura 5)^{30,31};

- ridurre il sale a 5 g/die. Un adulto giornalmente introduce mediamente 10 g di sale, che corrispondono a 4 g di sodio, di cui circa il 70-80% è già presente negli alimenti. Una quantità eccessiva se si considera che il fabbisogno giornaliero in condizioni normali è di 1.5 g. La riduzione di 5 g di sale al giorno, che equivale in termini pratici ad un cucchiaino da caffè, è importante per la salute, perché in grado di ridurre del 17% le malattie cardiovascolari;
- privilegiare il consumo di pesce almeno 1-2 volte a settimana perché è un alimento ricco di minerali, acidi grassi omega-3 ed è a basso contenuto di colesterolo. Il consumo di almeno una porzione di pesce alla settimana determina una riduzione del rischio cardiovascolare del 16%. I pesci di allevamento, pur con caratteristiche organolettiche inferiori dovute ai mangimi utilizzati per alimentarli e alla ridotta attività motoria nelle gabbie, sembrano comunque mantenere analoghe caratteristiche nutrizionali di quelli pescati in mare aperto. Da preferire il pesce azzurro ricco di grassi omega-3, mentre bottarga, ostriche, gamberi e cozze sono da consumare con moderazione perché contengono considerevoli quantità di colesterolo, che non deve superare la dose giornaliera di 200 mg;



Figura 5. Effetti degli acidi grassi saturi, trans, mono- e polinsaturi sul colesterolo LDL e HDL. Adattata da Zock et al.³⁰.

- scoraggiare il consumo di bevande zuccherate per i loro effetti sull'apporto calorico che può contribuire allo sviluppo del sovrappeso, della sindrome metabolica e del diabete di tipo 2;
- moderare il consumo delle bevande alcoliche, che nella nostra tradizione alimentare si identificano prevalentemente con il vino e la birra. Due bicchieri di vino al giorno per gli uomini, corrispondenti a 20 g di alcool, e un bicchiere per le donne, hanno un effetto benefico sulla riduzione delle malattie cardiovascolari grazie all'aumento del colesterolo HDL, alla riduzione della resistenza all'insulina, alla riduzione del rischio trombotico (diminuzione dei livelli di fibrinogeno e fattore VII ed incremento dei livelli dell'attivatore tissutale del plasminogeno). In particolare, il vino rosso ha anche un maggior contenuto di polifenoli come il resveratrolo, che è presente nella buccia dell'uva rossa, in grado di contrastare i processi ossidativi che contribuiscono all'invecchiamento cellulare e allo sviluppo delle malattie cardiovascolari e oncologiche. Non va però dimenticato l'apporto calorico, che per un bicchiere da 130 ml di vino di media gradazione equivale a circa 110-120 calorie, che ovviamente si sommano a quelle introdotte con i pasti.

FLORA INTESTINALE, ALIMENTI FUNZIONALI E PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE

Un nuovo campo di interesse, in tema di sana alimentazione e prevenzione delle malattie cardiovascolari, si sta aprendo sul fronte del microbiota e degli alimenti funzionali. Il *microbiota* rappresenta un insieme di microrganismi costituiti prevalentemente da batteri e da lieviti, parassiti e virus che compongono la nostra flora intestinale. Essi svolgono diverse azioni benefiche (non ancora del tutto esplorate) che rafforzano il sistema immunitario, proteggono l'intestino dall'infiammazione e dall'insorgenza di tumori e sembra abbiano effetti protettivi anche sulla salute cardiovascolare^{32,33}. Pertanto, appare importante favorirne lo sviluppo mediante un'alimentazione mirata (es. cibi ricchi in fibre solubili, cibi fermentati come lo yogurt) e l'utilizzo di probiotici. Tuttavia, c'è ancora strada da fare per avere dei risultati definitivi.

Gli *alimenti funzionali* sono invece normali prodotti alimentari, di cui è anche ricca la dieta mediterranea, che per i loro componenti hanno una ben nota e studiata influenza benefica sul nostro organismo e sul rischio di sviluppare malattie cardiovascolari³⁴. Attualmente, l'industria alimentare ha grande interesse in questo campo, in quanto alcuni di questi prodotti possono venire ingegnerizzati o miscelati ad altri cibi per potenziarne l'effetto benefico.

In definitiva, microbiota e alimenti funzionali possono diventare un interessante supporto ad una dieta corretta ed equilibrata.

APPROCCIO NUTRIZIONALE A 360°

Se queste sono regole nutrizionali generali, scientificamente condivise, che vanno ad integrarsi con la gratificazione e il piacere della convivialità, tuttavia, bisogna affrontare la prevenzione cardiovascolare non solo parlando di alimenti da consigliare o da evitare e del controllo delle calorie totali, ma valorizzando anche altri aspetti quali la filiera produttiva, la qualità dei singoli prodotti, la riscoperta dell'orto di città, la sostenibilità ambientale, il momento dell'acquisto o del consumo occasionale, l'informazione e formazione dei giovani, in particolare, ma non solo, di quelli che si dedicheranno poi alla ristorazione, perché la loro educazione in tema di prevenzione cardiovascolare è un sicuro investimento per il futuro.

Take home messages

- Una sana alimentazione (consumo di cereali, ridotto introito di grassi saturi e sale privilegiando pesce, verdura e frutta) e un limitato consumo alcolico hanno un impatto positivo sul rischio cardiovascolare.
- Per integrare le raccomandazioni sullo stile di vita nella pratica clinica è necessario fornire un supporto educativo-comportamentale.
- Il microbiota – un insieme di microrganismi che compongono la flora intestinale – e gli alimenti funzionali sembrano essere un promettente supporto ad una dieta corretta ed equilibrata.

PARTE 1 – GLI STILI DI VITA CORRETTI NELLA POPOLAZIONE GENERALE: ADERENZA AGLI STILI DI VITA, COSA C'È DI NUOVO

1.2

Interventi sull'alimentazione

Roberto Volpe¹, Stefania Maggi²

¹Unità Prevenzione e Protezione, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Roma

²Fondazione Dieta Mediterranea

G Ital Cardiol 2021;22(5 Suppl 1):e9-e11

Le malattie cardiovascolari, nonostante la riduzione della mortalità cardiovascolare in relazione al miglioramento delle terapie farmacologiche e chirurgiche, continuano a rappresentare la prima causa di morte in Italia e in Europa. Seppur questo fenomeno appaia legato anche all'aumento dell'aspettativa di vita e all'invecchiamento della popolazione, va sottolineato che i dati sulla mortalità europea al di sotto dei 65 anni, morti che possiamo considerare premature, ci indicano che l'infarto del miocardio e l'ictus cerebrale sono responsabili del 22% dei decessi maschili e del 18% di quelli femminili (Figura 6)³⁵. Ciò appare in relazione ad una prevalenza ancora alta dei fattori di rischio cardiovascolare nella popolazione italiana.

I fattori di rischio non sono solo legati a una predisposizione o responsabilità personale, ma possono dipendere anche da altri aspetti, tra cui l'istruzione, l'informazione, la formazione, il reddito, il contesto sociale. In tale ottica, appare importante coinvolgere nella programmazione ed attivazione delle strategie di prevenzione altre figure professionali, come agronomi, dietisti, farmacisti, giornalisti, insegnanti. Ad esempio, nell'ambito della Whole Grain Initiative, di cui è partner, la SIPREC è impegnata in Italia e in Europa per la diffusione del consumo di cereali integrali: ne basterebbero solo 50 g/die, il che equivale all'assunzione di sole tre porzioni (una porzione corrisponde ad esempio a 3-4 fette biscottate, a 1 fetta di pane, a 80 g di pasta o riso) per ridurre di circa il 20% sia la mortalità cardiovascolare sia la mortalità per tutte le cause²⁹.

Per affrontare la prevenzione cardiovascolare a 360°, è fondamentale inoltre coinvolgere anche la classe politica. Basti pensare, ad esempio, all'importanza di attuare idonee politiche di prezzo per i cibi sani rendendoli meno cari e più accessibili, di regolamentare l'etichettatura degli alimenti, di pubblicizzare gli alimenti rivolti ai bambini e agli adolescenti, di disciplinare le "vending machines" di alimenti.

Pertanto, accanto alle citate raccomandazioni nutrizionali scientificamente condivise, la SIPREC, l'unica Società medico-scientifica italiana che aderisce allo European Heart Network, l'organizzazione europea con sede a Bruxelles che traccia le linee per migliorare la prevenzione delle malattie cardiovascolari nell'Unione Europea e nei suoi paesi membri, è da tempo impegnata nel coinvolgere i deputati dell'Euro-parlamento che hanno aderito all'Heart Group. Attraverso questa interazione si è riusciti a ottenere un importante risultato, quello di regolamentare il contenuto degli acidi grassi trans, dannosi per la nostra salute e purtroppo presenti in diversi prodotti industriali da forno, che, dall'1 aprile 2021, dovranno essere inferiori al 2% della quantità totale di grassi presenti nei prodotti confezionati³¹. Inoltre, in questa legislatura europea la SIPREC è impegnata soprattutto sul versante della protezione del cittadino nel momento dell'acquisto e del consumo occasionale. Da qui le attività che hanno riguardato l'etichettatura degli alimenti e le macchinette distributrici di alimenti.

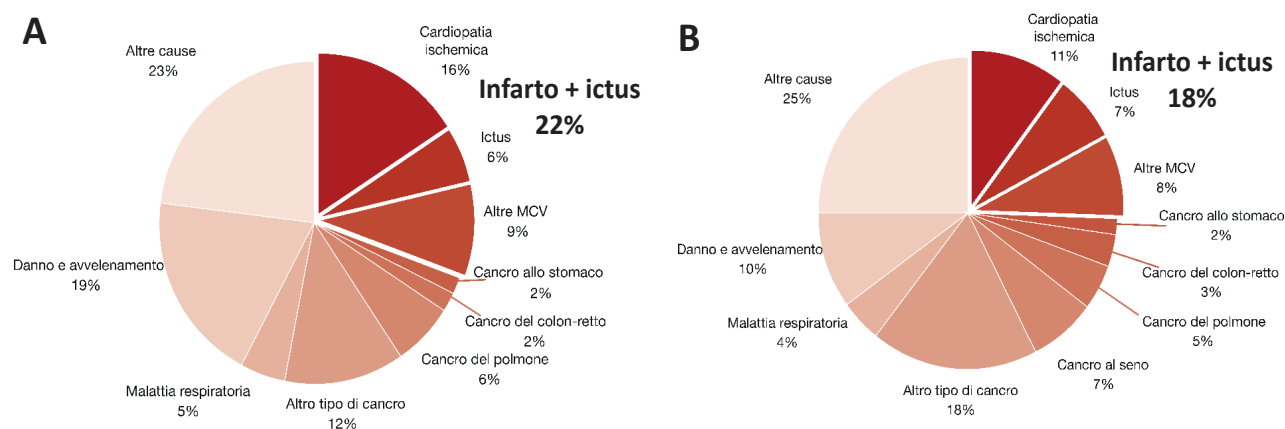


Figura 6. Mortalità in Europa prima dei 65 anni per causa nel genere maschile (A) e femminile (B). MCV, malattia cardiovascolare.

L'IMPORTANZA DELL'ETICHETTATURA DEGLI ALIMENTI: IL NUOVO ALGORITMO EUROPEO PROPOSTO DALLA SIPREC

Premesso che la scelta del cibo che viene acquistato appare dipendere anche da componenti quali il gusto personale, l'età dell'acquirente, il prezzo, lo stato economico e socio-culturale, è altresì vero che la lettura dell'etichettatura nutrizionale dei prodotti alimentari potrebbe orientare i consumatori verso l'acquisto e il consumo di alimenti salutari³⁶. A tale riguardo, recentemente in Europa vi è un'attenzione maggiore sull'importanza di un'etichettatura informativa ma, nel contempo, semplificata dei prodotti alimentari e il Commissario per la Salute e la Politica dei Consumatori ha indicato che nell'Unione Europea, accanto alla tabella nutrizionale, sia presente anche un logo colorato, un codice o un grafico che fornisca ai consumatori un'informazione immediata e facile da comprendere che li aiuti a decodificare i valori riportati nella tabella nutrizionale e a valutare le differenze tra un prodotto e l'altro.

Il problema è che i loghi fin qui utilizzati in Europa come il Keyhole svedese, il Protective Food Symbol sloveno, l'Heart Symbol finlandese e l'Healthy Living croato, che esprimono un giudizio di salubrità del prodotto che si basa su un criterio soglia di cut-off positivo/negativo (e per questo chiamati logo di rinforzo o positivi) o il Multiple Traffic Light britannico e il Nutri-Score francese, che esprimono un giudizio globale graduato, o la NutriInform Battery italiana, che enfatizza l'importanza di moderare le quantità, presentano pregi, ma anche difetti³⁷⁻³⁹ (Figura 7).

Una collaborazione tra la SIPREC, il Consiglio Nazionale delle Ricerche e la Fondazione Dieta Mediterranea ha sottolineato l'importanza di un nuovo algoritmo che sia in grado

di esprimere un giudizio più globale che tenga conto di importanti informazioni nutrizionali fin qui non considerate: la differenza tra cereali raffinati e integrali (con la valutazione dell'indice glicemico); la natura degli zuccheri presenti (naturali o aggiunti); la differenza tra grassi (saturi, monoinsaturi e polinsaturi) e tra grassi saturi carni e caseari; la presenza di grassi parzialmente idrogenati (trans); il contenuto in calcio; il contenuto in vitamine e antiossidanti (polifenoli). Un ulteriore, successivo passo avanti potrebbe essere quello di avere informazioni che riguardino anche l'impatto ambientale del prodotto in termini di consumo di energia, di produzione di gas/inquinanti⁴⁰. Considerando le molteplici informazioni, va ricordato che ci sono App che, decodificando il codice a barre, hanno il vantaggio di poter fornire molte informazioni, aiutando i consumatori a rendere più salutare la loro spesa⁴¹.

Queste azioni dovrebbero stimolare la riformulazione dei prodotti da parte dell'industria alimentare, la rimodulazione delle porzioni in ottica qualitativa e quantitativa ed esprimere informazioni sulle porzioni in unità di consumo, piuttosto che in grammi⁴⁰. Basterebbe che la porzione venisse espressa in unità (es. una fetta biscottata, un cucchiaino di cereali da colazione, un vasetto di yogurt, un hamburger, 10 pistacchi, un cucchiaino di olio, un biscotto) piuttosto che in grammi di prodotto e che contenesse, per semplicità, accanto alla tabella nutrizionale x 100g di prodotto, la sola informazione riguardante le calorie, affinché essa possa risultare utile per i soggetti con problemi di peso.

L'insieme di queste azioni, promuovendo un acquisto più informato, consapevole e salutare, concorrerebbe a contrastare l'obesità e, conseguentemente, a migliorare la prevenzione cardiovascolare in Italia e nel nostro continente.

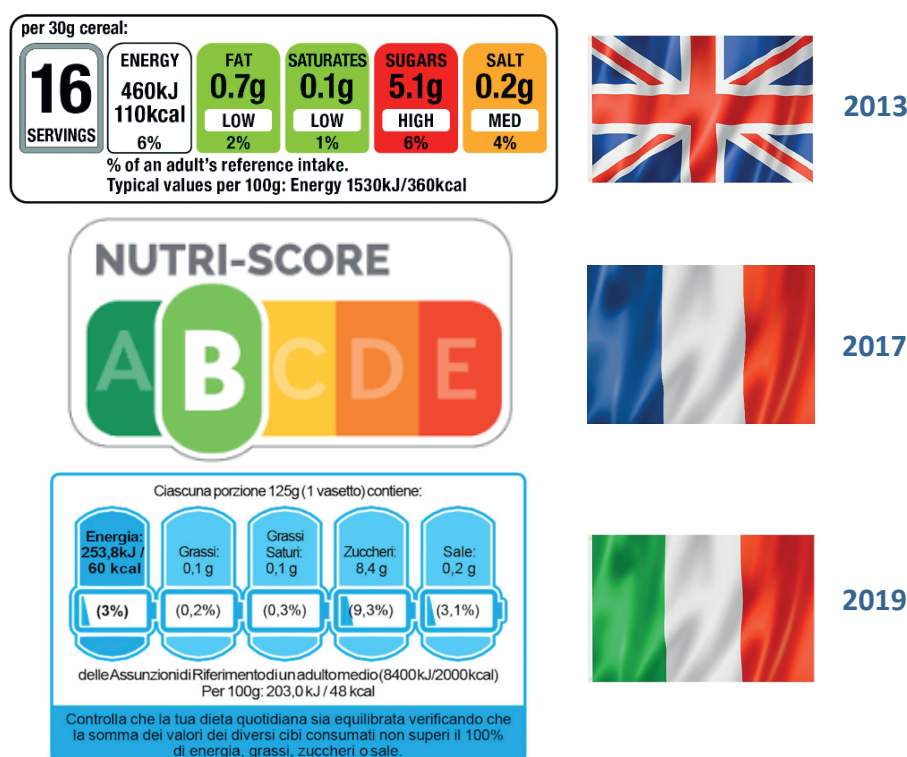


Figura 7. Logo a giudizio globale (Multiple Traffic Light, Nutri-Score), logo a batteria (Nutriinform).

LE "VENDING MACHINES" E IL PROGETTO SIPREC "UNA MACCHINETTA PER AMICA"

Il primato italiano di longevità è minacciato, oltre che dalla triste scia di morti lasciata dal COVID-19, dal fatto che, negli ultimi anni, tra i bambini e i ragazzi italiani si sta registrando un preoccupante aumento del tasso di sovrappeso e obesità, frutto di un'alimentazione sempre più ricca in grassi, zuccheri e sale, a cui si accompagna una scarsa attività fisica (in Europa, i giovani italiani sono quelli che dedicano meno tempo allo sport)³⁵. Se poi aggiungiamo che i nostri ragazzi e ragazze sono tra quelli che in Europa fumano di più, ben si comprende come il nostro primato di aspettativa di vita e longevità sia in pericolo. Tutto ciò può rappresentare una minaccia per il successo delle prossime generazioni che rischiano di ammalarsi di più e prima dei propri genitori, ponendo, inoltre, un problema di sostenibilità economica per il sistema Paese. La SIPREC, in collaborazione con il Consiglio Nazionale delle Ricerche, la Lithuanian Heart Association e l'EHN, ha sviluppato un progetto europeo, denominato "Una macchinetta per amica" (Figura 8), che ha lo scopo di intervenire sulle macchinette distributrici di cibi e bevande presenti nelle scuole (per il momento di alcune città laziali e lituane) introducendo a fianco (e non al posto, in modo da rispettare la libertà individuale) delle attuali macchinette (notoriamente contenenti soprattutto cibi ricchi in grassi, zuccheri, sale e calorie), macchinette con alimenti a medio-basso contenuto in grassi, zuccheri, sale e calorie. In pratica, si è inserito, ad esempio, yogurt in vasetti e da bere, succhi di frutta senza zuccheri aggiunti, fette biscottate, cracker senza grassi aggiunti, patatine non fritte, "chips" croccanti non fritte, frutta fresca essiccata, frutta secca, biscotti ipocalorici, barrette ipocaloriche. Il tutto è stato preceduto e accompagnato da seminari sull'educazione alimentare⁴².



Figura 8. Logo del progetto SIPREC denominato "Una macchinetta per amica", svolto in collaborazione con il Consiglio Nazionale delle Ricerche, la Lithuanian Heart Association e lo European Heart Network.

Take home messages

- Nell'ambito del programma Whole Grain Initiative, la SIPREC è impegnata nella diffusione del consumo di cereali integrali in Italia e in Europa.
- La SIPREC aderisce allo European Heart Network che si pone l'obiettivo di promuovere le strategie di prevenzione cardiovascolare fra i paesi membri dell'Unione Europea.
- È in crescita in Europa l'attenzione sull'importanza di un'etichettatura informativa dei prodotti alimentari, avvalendosi anche di app che decodificano il codice a barre.
- Il progetto europeo "Una macchinetta per amica" si propone di contrastare l'aumento dei tassi di sovrappeso ed obesità tra i bambini e gli adolescenti.

**PARTE 1 – GLI STILI DI VITA CORRETTI NELLA POPOLAZIONE GENERALE:
ADERENZA AGLI STILI DI VITA, COSA C'È DI NUOVO**

1.3

Programmi aziendali di salute cardiovascolare

Alessandro Biffi¹, Fredrick Fernando¹, Stefano Palermi^{1,2}, Felice Sirico^{1,2}

¹Med-Ex, Medical Partner Scuderia Ferrari, Roma

²Università di Napoli Federico II, Napoli

G Ital Cardiol 2021;22(5 Suppl 1):e12-e14

Un recente summit europeo sulla prevenzione cardiovascolare⁴³ ha evidenziato che essa è sostanzialmente sottostimata e spesso ignorata dal mondo politico, anche se le malattie cardiovascolari rappresentano il 31% di tutte le cause di morte nel mondo ed il 47% della mortalità in Europa. Tale report europeo sottolinea che anche i fattori di rischio cardiovascolare sono fuori controllo: il 50% degli ipertesi e il 90% dei dislipidemici non è curato o non sa di esserne affetto; un quinto dei pazienti ad alto rischio cardiovascolare fuma, e più di un terzo ha un indice di massa corporea >30 kg/m²; inoltre, il 60% non svolge attività fisica in modo sufficiente. Per tali motivi, in diverse paesi europei e nord-americani⁴⁴, è aumentata l'attenzione verso i programmi di prevenzione primaria sulla popolazione generale, allo scopo di ridurre l'impatto negativo delle malattie non trasmissibili⁴⁵. I servizi sanitari nazionali, non essendo più in grado di garantire una prevenzione primaria a tutta la popolazione, hanno spinto le aziende ad avvalersi di servizi di *Corporate Wellness/Well-being*, in conformità con la Responsabilità Sociale di Impresa: tali programmi, infatti, facilitano la diffusione di stili di vita più corretti e della pratica dell'esercizio fisico in azienda, utilizzando prevalentemente servizi di tipo logistico interni od esterni. Essi prevedono spesso l'impiego di un sanitario che si prende cura sia dello screening, sia del monitoraggio del benessere del dipendente a 360°, attraverso l'analisi e la verifica dei dati clinici ottenuti.

PROGRAMMI DI CORPORATE WELLNESS

Un numero sempre maggiore di imprese si è orientato ad assimilare nella propria cultura il concetto di *Wellness* aziendale, nell'ottica di porre una maggiore attenzione al benessere fisico e psichico dei propri dipendenti; in particolare, i

programmi di *Corporate Wellness* misurano, in modo innovativo, l'indice di salute dell'azienda attraverso la valutazione del benessere, dello stato di salute e della produttività del lavoratore. Tali programmi vengono realizzati implementando usualmente la diffusione dell'attività fisica (con la realizzazione di palestre aziendali o utilizzando la collaborazione di trainer qualificati) e del benessere del dipendente a tutto tondo, con iniziative di educazione sanitaria, l'effettuazione di visite mediche periodiche e con programmi di educazione alimentare, oltre a campagne di disassuefazione dal fumo. Le caratteristiche di un programma di *Corporate Wellness* sono riassunte nella Tabella 1. Si è dimostrato, infatti, che i dipendenti in buona salute, sia fisica che mentale, sono più energici, motivati, concentrati, reattivi e creativi, con una ridotta probabilità di contrarre malattie e con una buona propensione nella gestione dello stress e dell'ansia. In più, i costi sanitari diminuiscono di circa 3.27 dollari per ogni dollaro speso in questi programmi⁴⁶, mostrando quindi un bilancio nettamente positivo. La scelta di implementare tali programmi di prevenzione primaria è affidata al datore di lavoro, che, qualora lo ritenga necessario, può integrarli con programmi di prevenzione secondaria e terziaria (visite specialistiche), in base alle problematiche emerse nella valutazione iniziale. È importante sottolineare che i programmi di *Corporate Wellness* non sono tutti uguali e che sotto il nome *Corporate Wellness* converge un'ampia gamma di iniziative, spesso non coordinate, né verificate da una governance medica. Questo spiega la differenza negli outcome sanitari riscontrata nei diversi studi, anche recenti, a volte con risultati scarsi⁴⁷ ed a volte brillanti⁴⁸.

Il progetto di *Corporate Wellness* strutturato ed implementato da Med-Ex ha come obiettivo quello di effettuare una valutazione medica preventiva e di promuovere l'attività sportiva come fattore favorente un corretto stile di vita⁴⁹.

Tabella 1. Caratteristiche dei servizi di *Corporate Wellness*.

Caratteristica	Dettagli
Unilateralità	Il programma è promosso su iniziativa diretta dell'azienda in coerenza con i propri piani di Responsabilità Sociale d'Impresa e nel rispetto dei diritti e doveri del personale
Gratuità	I sistemi di somministrazione dei servizi vengono collegati ai risultati aziendali, ovvero forniti come benefit, senza incidere sul reddito pro-capite retribuito dal lavoratore
Volontarietà	L'adesione e la partecipazione ai progetti di Corporate Wellness da parte dei lavoratori è libera e volontaria
Coinvolgimento del dipendente	Viene richiesto il parere del dipendente (<i>customer satisfaction</i>) per avere un riscontro sul gradimento delle iniziative aziendali e coinvolgerlo nel processo decisionale
Implant aziendale	Creazione di un ambulatorio in-house dedicato al progetto

Tale progetto viene impostato per un arco di tempo minimo di 1 anno⁴⁹, ma il programma produce una vera efficacia nel medio-lungo termine: i risultati ottimali sono stati ottenuti

dopo 4 anni continuativi di progetto^{50,51} (Tabella 2). Inoltre, tale progetto ha mostrato un effetto "trascinamento" dei soggetti più pigri e meno attivi verso quelli più virtuosi⁵¹.

Tabella 2. Caratteristiche demografiche della popolazione in condizioni basali e a 4 anni dall'implementazione del programma *Corporate Wellness*.

Variabile	Basale (n=168)	A 4 anni di follow-up (n=168)	p
Età (anni)	30.8 ± 5.9	34.7 ± 6.6	<0.0001
Sesso femminile	20	20	NS
Altezza (cm)	174.3 ± 9	174.1 ± 9	NS
Peso corporeo (kg)	78.2 ± 10	77.4 ± 8	NS
BMI (kg/m ²)	23.9 ± 2.6	23.1 ± 2.0	<0.0001
Fumatore	40 (24%)	37 (22%)	NS
Ex-fumatore	18 (11%)	23 (14%)	NS
Colesterolo totale (mg/dl)	186.3 ± 25.2	170.1 ± 20.2	<0.0001
Colesterolo HDL (mg/dl)	57.6 ± 11.8	53.2 ± 10.3	<0.0001
Colesterolo LDL (mg/dl)	110.0 ± 23.3	100.0 ± 18.7	<0.0001
Trigliceridi (mg/dl)	94.1 ± 51.0	84.5 ± 38.0	0.004
Glicemia a digiuno (mg/dl)	83.4 ± 8.9	85.8 ± 8.4	0.003
Frequenza cardiaca a riposo (b/min)	60 ± 13	57 ± 11	0.015
PA sistolica (mmHg)	122 ± 10	114 ± 10	<0.0001
PA diastolica (mmHg)	76 ± 7	73 ± 7	<0.0001
Massa magra (%)	84.5 ± 7.9	84.7 ± 8.7	0.73
Massa grassa (%)	15.5 ± 7.8	14.9 ± 7.1	0.31

BMI, indice di massa corporea; HDL, lipoproteine ad alta densità; LDL, lipoproteine a bassa densità; PA, pressione arteriosa.

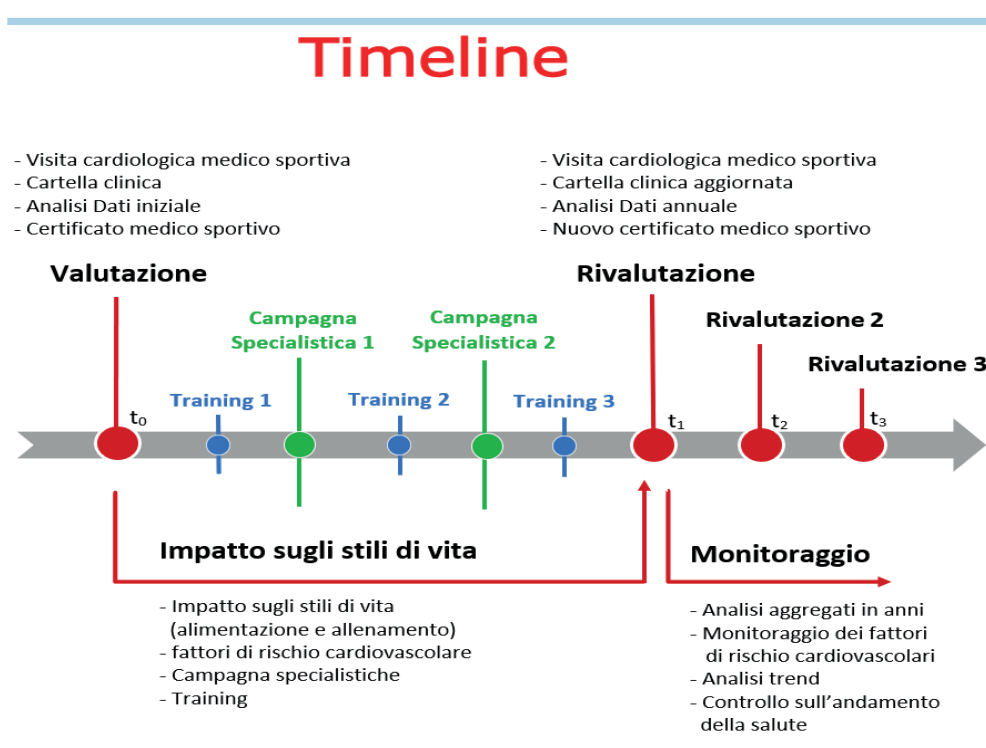


Figura 9. Timeline della struttura del protocollo di *Corporate Wellness* proposto da Med-Ex.

Il progetto è organizzato secondo una precisa timeline (Figura 9). Si inizia da una fase di “valutazione del dipendente”, tramite una visita cardiologica medico-sportiva, inclusiva di un monitoraggio ematico dei fattori di rischio cardiovascolare, da cui si evidenzia lo stato di salute di ogni singolo lavoratore. Successivamente si ha una fase chiamata “impatto sullo stile di vita”, nella quale si realizzano delle azioni correttive per modificare o mantenere costante lo stato di salute. La terza fase, la “rivalutazione”, viene realizzata dopo 1 anno dalla visita iniziale, ripetendo i test effettuati nella prima fase, per mettere a confronto gli esiti e tracciare un andamento nel tempo della salute del dipendente. Questa attività ripetuta negli anni, permette di realizzare il “monitoraggio”, ovvero la quarta fase del protocollo: quest’ultimo passaggio è di fondamentale importanza perché permette di osservare l’andamento dello stato di salute della popolazione aziendale nel tempo, al fine di migliorare il benessere psicofisico e le performance professionali dei propri dipendenti, eliminando gli eventuali rischi di malattie e attivando programmi specialistici per risolvere i problemi di salute rilevati. Le “campagne specialistiche”, infine, sono degli appuntamenti che l’azienda realizza per sensibilizzare le persone sulle problematiche emerse durante le valutazioni effettuate nel programma. Tutte queste fasi vengono gestite attraverso un database medico dedicato, appositamente costruito per le necessità dell’azienda, che rappresenta l’elemento portante del sistema progettuale e di analisi dei dati clinici, anche a fini scientifici.

CONCLUSIONI

I programmi di *Corporate Wellness* rappresentano un nuovo modello di prevenzione cardiovascolare sul territorio, stimolando un miglioramento degli stili di vita ed un più stretto controllo dei fattori di rischio cardiovascolare nella popolazione aziendale. L’implementazione dei programmi di *Corporate Wellness* aumenta la fidelizzazione del dipendente verso l’azienda, valorizzando il senso di appartenenza, l’attaccamento al lavoro e favorendo un miglioramento della performance aziendale glo-

bale (Tabella 3). Tali programmi, inoltre, inducono un effetto “trascinamento” dei soggetti meno attivi verso quelli più virtuosi, contribuendo nel tempo al miglioramento del benessere aziendale. Essi sviluppano la Responsabilità Sociale d’Impresa attraverso dei benefit sulla qualità di vita, con valore economico indiretto. Il favorevole impatto economico di questi progetti sul sistema sanitario nazionale dovrà prevedere, nell’ambito di una globale economia delle risorse, una maggiore attenzione dei governi nazionali per quelle aziende impegnate in tali programmi di prevenzione primaria sul territorio.

Tabella 3. Benefici dei programmi di *Corporate Wellness*.

Benefici per le aziende	Benefici per il lavoratore
Aumento della produttività aziendale	Maggior benessere psicofisico aziendale
Riduzione dell’assenteismo	Miglioramento delle condizioni cardiovascolari
Riduzione degli infortuni e dei problemi di salute dei dipendenti	Miglioramento Work-Life Balance
Visite mediche in-house	Visite mediche nell’orario di lavoro
Miglioramento dell’immagine aziendale	Monitoraggio annuale dello stato di salute
Fidelizzazione dei dipendenti e riduzione turnover	Certificato medico per l’attività sportiva

Take home messages

- I programmi di *Corporate Wellness* aziendale, attuati a discrezione dei datori di lavoro, contribuiscono alla diffusione di uno stile di vita sano fra i dipendenti e rappresentano, quindi, un nuovo modello di prevenzione cardiovascolare.
- L’implementazione di programmi di *Corporate Wellness* favorisce il miglioramento della performance aziendale.

**PARTE 1 – GLI STILI DI VITA CORRETTI NELLA POPOLAZIONE GENERALE:
ADERENZA AGLI STILI DI VITA, COSA C'È DI NUOVO**

1.4

Prevenzione cardiovascolare negli sportivi

Andrea Serdoz¹, Alessandra Patelli^{1,2}, Maria Rosaria Squeo¹, Fabio Barchiesi¹, Antonio Pelliccia¹,
Barbara Di Giacinto

¹*Sport e Salute, Istituto di Medicina, CONI LAB, Roma*

²*Scuola di Specializzazione in Medicina dello Sport e dell'Esercizio Fisico, Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica
Avanzata Università degli Studi, Palermo*

G Ital Cardiol 2021;22(5 Suppl 1):e15-e18

L'attività fisica svolge un ruolo cruciale nella prevenzione dei fattori di rischio cardiovascolare e si configura come uno dei più importanti determinanti della salute pubblica: è infatti largamente dimostrato come l'impatto di fattori di rischio cardiovascolare maggiori non modificabili, come l'ipertensione arteriosa, l'ipercolesterolemia, l'obesità e il diabete, e quelli modificabili, come lo stress e la sedentarietà, possa essere ridotto grazie allo svolgimento di regolare attività fisica e all'adozione di uno stile di vita attivo⁵².

Tuttavia, l'attività fisica, soprattutto se di intensità moderata-elevata, può diventare essa stessa un fattore di rischio negli atleti affetti da una cardiopatia occulta, provocando in alcuni casi effetti negativi sulle condizioni cliniche e le patologie preesistenti o innescando aritmie fatali per l'atleta.

La morte improvvisa di un atleta costituisce ovviamente un evento tragico che genera profondo dolore nelle famiglie, compagni di squadra ed in tutto il mondo dello sport e che suscita estremo clamore nei mass-media e nell'opinione pubblica, abituati ad eleggere lo sportivo come modello di salute e di alte prestazioni.

Data la drammaticità di tale circostanza, risulta perciò essenziale adottare strategie di prevenzione atte a ridurre il più possibile l'incidenza di tali eventi cardiovascolari, soprattutto sensibilizzando la popolazione degli sportivi sui rischi potenzialmente connessi allo svolgimento dell'attività sportiva in assenza di un controllo medico e valorizzando l'importanza della valutazione medico-sportiva.

EPIDEMIOLOGIA

Numerosi studi hanno cercato di individuare l'effettiva incidenza della morte improvvisa durante attività sportiva o più in generale nella popolazione degli atleti; i risultati ottenuti, però, spesso differiscono poiché variano la definizione di "atleta", la modalità di raccolta dei dati (metodiche autoptiche e codifica dei certificati di morte), l'eterogeneità etnica all'interno della popolazione di studio e la mancata suddivisione della popolazione in corrette fasce di età⁵³.

È utile a tal fine suddividere la popolazione degli atleti in due gruppi in base all'età e, più precisamente, in atleti con età superiore o inferiore ai 35 anni. Questo perché nei due diversi gruppi di atleti varia l'incidenza delle cause che possono determinare morte improvvisa del soggetto. Negli sportivi apparentemente sani di età >35 anni, il tasso di eventi fatali legati all'attività sportiva varia da 1:15 000 a 1:50 000 per anno, mentre nei giovani atleti di età ≤35 anni, l'incidenza di eventi

fatali è risultata significativamente più bassa aggirandosi tra lo 0.5-1:100 000 per anno.

Studi scientifici dimostrano come il rischio di morte improvvisa aumenti con l'età e come esso sia maggiore nella popolazione di sesso maschile rispetto a quella di sesso femminile con un rapporto che arriva a valori di 10:1⁵⁴. Possibili spiegazioni di questa marcata differenza potrebbero essere imputate alla maggior partecipazione all'attività sportiva da parte degli uomini ed una tendenza negli uomini ad eseguire sessioni di allenamento ad intensità più elevata rispetto alle donne; probabilmente intervengono anche differenze ormonali (gli ormoni femminili hanno azione protettiva verso le aritmie maligne), oltre alla constatazione che nella popolazione maschile vi è una prevalenza maggiore di cardiopatie (cardiopatia ischemica, cardiopatia ipertensiva, ecc.) ad elevato rischio per eventi fatali. In conclusione, il sesso maschile è considerato un fattore di rischio indipendente per la morte improvvisa connessa all'attività sportiva.

Altro dato importante da tenere in considerazione è un rischio di morte improvvisa nella popolazione di giovani atleti (Figura 10) 2.8 volte maggiore rispetto alla popolazione di uguale età ma sedentaria, facendo intuire come lo sport agisca da fattore di trigger nello slatentizzare aritmie potenzialmente fatali in soggetti con condizioni cardiovascolari predisponenti⁵⁵.

Inoltre, in Italia, l'incidenza di morte improvvisa cardiaca è significativamente più alta nel mondo dello sport diletta-

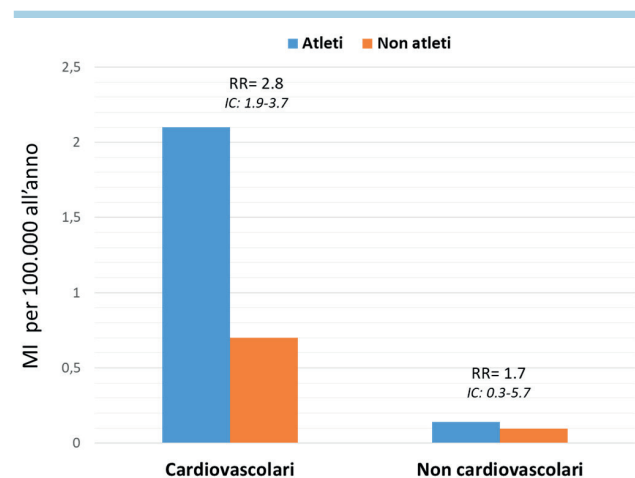


Figura 10. Rischio di morte improvvisa (MI) negli atleti e nei soggetti non atleti di età <35 anni⁵⁵. IC, intervallo di confidenza; RR, rischio relativo.

tistico e amatoriale rispetto a quello professionistico; ciò può essere ragionevolmente spiegato grazie alla più capillare e complessa sorveglianza sanitaria di cui gli atleti d'élite e professionisti godono nel nostro Paese rispetto alla categoria degli amatoriali. Questa osservazione testimonia ulteriormente l'efficacia dello screening pre-partecipazione come mezzo di prevenzione primaria nei confronti delle principali cause di morte improvvisa cardiaca.

Nel gruppo di giovani atleti di età <35 anni, la causa principale di morte cardiaca improvvisa è costituita dalle cardiomiopatie: la più frequente in Italia è la cardiomiopatia aritmogena, seguita dalla cardiomiopatia ipertrofica. Cause meno frequenti di morte cardiaca improvvisa negli atleti giovani sono: anomalie dell'origine e decorso delle coronarie, precoce aterosclerosi coronarica, miocardite, rottura aortica, pre-eccitazione ventricolare, patologie del sistema di conduzione, commotio cordis, prolasso valvolare mitralico e valvola aortica bicuspidale, cardiopatie congenite operate e non⁵⁶.

Una parte anche significativa (dal 9% al 40%) dei giovani atleti morti improvvisamente non presenta anomalie cardiache strutturali all'autopsia; una possibile causa di queste morti a cuore strutturalmente normale sono le canalopatie, patologie cardiache elettriche caratterizzate da mutazioni a carico dei canali ionici, in gran parte a trasmissione autosomica dominante. Le principali canalopatie includono: la sindrome di Brugada, la sindrome del QT lungo e del QT corto, la tachicardia ventricolare catecolaminergica e la malattia di Lenègre⁵⁷.

Nel gruppo di atleti di età >35 anni la maggior parte delle morti cardiache improvvise è dovuta alla malattia aterosclerotica delle coronarie che decorre per lungo periodo silente fino al momento dell'evento acuto. Da notare che gli sportivi con cardiopatia ischemica silente hanno un profilo di rischio migliore dei sedentari di pari età e presentano una anamnesi (personale) cardiovascolare usualmente negativa.

SCREENING DI PRE-PARTICIPAZIONE

L'obiettivo della valutazione medico-sportiva che precede l'inizio dell'attività fisica è quindi quello di individuare i soggetti affetti da una patologia cardiovascolare, rimasta fino a quel

momento clinicamente silente, che potrebbe essere slatentizzata dall'attività fisica, aumentando il rischio di morte improvvisa nell'atleta durante la pratica sportiva.

Sia l'American Heart Association che la Società Europea di Cardiologia (ESC) concordano sul fatto che l'attività di screening sulla popolazione degli atleti sia assolutamente giustificata da motivi medici, legali ed etici: l'identificazione precoce degli atleti affetti da tali patologie è essenziale per poter intervenire modificando il decorso clinico della patologia ed evitando che la pratica sportiva possa determinarne un peggioramento clinico o costituire un rischio per la salute dell'atleta.

L'utilizzo come protocollo di screening nella popolazione di sportivi della raccolta dell'anamnesi personale e familiare dell'atleta unita alla valutazione clinica e all'esame obiettivo hanno da sole una bassa sensibilità nell'identificare le patologie cardiovascolari alla base di un possibile arresto cardiaco⁵⁸, ma tale sensibilità può essere significativamente aumentata con l'aggiunta di un ECG a 12 derivazioni, che appare in grado di individuare anomalie elettrocardiografiche suggestive per le patologie cardiache a rischio, quali le canalopatie e la pre-eccitazione ventricolare.

In Italia, dal 1982, la legge obbliga ogni soggetto che voglia praticare sport a livello competitivo a sottoporsi ad una visita medico-sportiva comprensiva di anamnesi ed esame obiettivo, una valutazione elettrocardiografica a riposo e dopo sforzo, spirometria semplice (capacità vitale forzata, FEV₁, ventilazione volontaria massima) ed esame chimico-fisico delle urine per ottenere la certificazione di idoneità (Art. n.5 – D.M. 18 febbraio 1982). L'utilità di tale protocollo è ampiamente supportata da numerose evidenze scientifiche tra cui uno studio condotto dall'Università di Padova sulla regione Veneto. È stato analizzato l'andamento dell'incidenza di morte improvvisa nei giovani atleti della regione Veneto, nel periodo dal 1979 al 2004, ed è stata riscontrata una netta diminuzione del tasso di mortalità (pari all'89% del valore iniziale) in seguito all'introduzione del protocollo di screening suddetto negli atleti rispetto alla popolazione sedentaria, non sottoposta a screening, che nello stesso lasso di tempo non ha mostrato alcuna variazione (Figura 11)⁵⁹. Ciò che maggiormente ha determinato la riduzione del tasso di mortalità è stato un minor numero di casi di morte improvvisa legati a cardiomiopatie (ipertrofica o aritmogena) parallelamen-

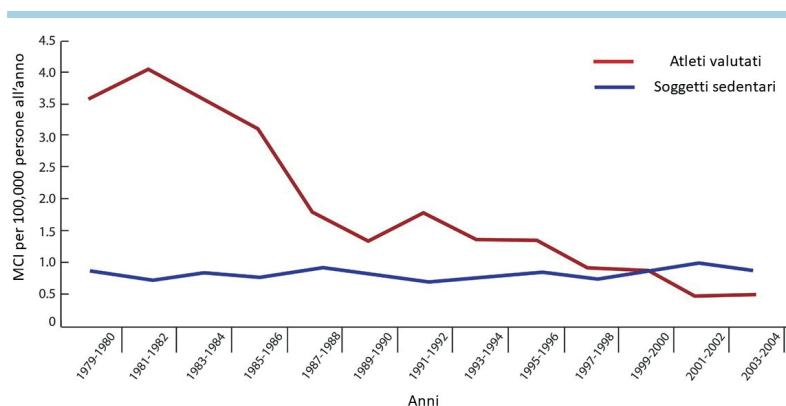


Figura 11. Tasso di incidenza annuale di eventi di morte cardiaca improvvisa (MCI) per 100.000 persone in atleti sottoposti a screening di pre-partecipazione e in soggetti sedentari non sottoposti a screening di età compresa tra 12 e 35 anni nella regione Veneto dal 1979 al 2004. La riduzione del tasso di incidenza, in seguito all'attività di screening introdotta nel 1982, è stata pari all'89% nella popolazione degli atleti, non ha subito invece alcuna variazione nella popolazione dei non atleti⁵⁹.

te ad un aumentato riconoscimento precoce di tali patologie in atleti asintomatici allo screening medico-sportivo. Questi risultati evidenziano chiaramente il ruolo fondamentale dell'ECG nell'individuare quegli atleti affetti da patologie potenzialmente a rischio di morte improvvisa⁵⁷.

Inoltre, poiché la pratica sportiva agonistica può indurre adattamenti elettrocardiografici che possono simulare le caratteristiche elettrocardiografiche proprie delle cardiomiopatie, è necessario che il medico dello sport sia in grado di interpretare correttamente il tracciato elettrocardiografico di un atleta per poter selezionare gli atleti da sottoporre ad ulteriori accertamenti (esami di II e III livello).

Nel 2017, il gruppo di lavoro della Cardiologia dello Sport dell'ESC costituito dai maggiori esperti internazionali in cardiologia dello sport, ha elaborato i criteri di interpretazione dell'ECG dell'atleta, per aiutare il clinico a riconoscere correttamente le comuni anomalie elettrocardiografiche riscontrabili nell'atleta e individuare le alterazioni sospette che necessitano di ulteriori accertamenti al fine di escludere la presenza di una cardiopatia sottostante (Figura 12). Tali criteri vengono periodicamente rivisti ed aggiornati sulla scorta di un numero sempre crescente di dati scientifici riguardanti gli adattamenti elettrici e morfologici cui va incontro il cuore d'atleta e negli anni hanno permesso una migliore stratificazione del rischio, una migliore accuratezza nella diagnosi ed anche un abbattimento dei costi dati da indagini di II e III livello non necessarie⁶⁰.

VALUTAZIONE ELETTROCARDIOGRAFICA DURANTE SFORZO FISICO

Uno dei principali limiti dell'ECG a riposo è quello di fornire esclusivamente informazioni sull'apparato cardiovascolare

esclusivamente in condizioni basali. Pertanto, al fine di escludere la presenza di anomalie quali l'ischemia miocardica o le aritmie e per poter osservare il comportamento cronotropo e pressorio durante sforzo, è utile valutare l'atleta mediante una prova da sforzo, in modo da replicare il più possibile le modificazioni neuromonali e gli aggiustamenti cardiovascolari che si determinano durante la pratica sportiva.

Le principali modalità di sforzo impiegate sono lo step-test, nella popolazione di atleti con età <35 anni, e il test da sforzo al cicloergometro o al treadmill in atleti con età ≥35 anni. Lo step-test è un test da sforzo a carico costante che consiste nel salire e scendere uno scalino (di altezza proporzionale all'altezza del soggetto valutato) per 3 min alla frequenza di 30 cicli/min; al termine della prova l'atleta viene fatto velocemente distendere sul lettino e dal 60° al 90° secondo della fase di recupero si conta il numero di pulsazioni per ottenere l'indice rapido di idoneità. Seppur non previsto dalla legge del 1982 è ormai pratica comune che l'intera durata del test sia sottoposta a monitoraggio elettrocardiografico mentre la pressione arteriosa viene misurata a riposo prima dello sforzo e nella fase di recupero. Il protocollo da sforzo dello step-test è attualmente indicato negli atleti con età <35 anni e considerato utile nello svelare eventuali aritmie, in quanto lo sforzo che inizia e finisce in modo improvviso è in grado di stimolare brusche variazioni del sistema nervoso autonomo e di indurre pertanto aritmie, individuando quegli atleti che devono essere sottoposti ad ulteriori accertamenti cardiologici.

Il test da sforzo al cicloergometro o treadmill è un test incrementale (a step successivi) in cui i carichi di lavoro, che variano da 25 a 50 W, aumentano ogni step (2 min). L'atleta è continuamente monitorato durante il test mediante ECG a 12 derivazioni, prima della fase di sforzo, durante l'esercizio e per almeno 5 min nella fase di recupero. La pressione arteriosa

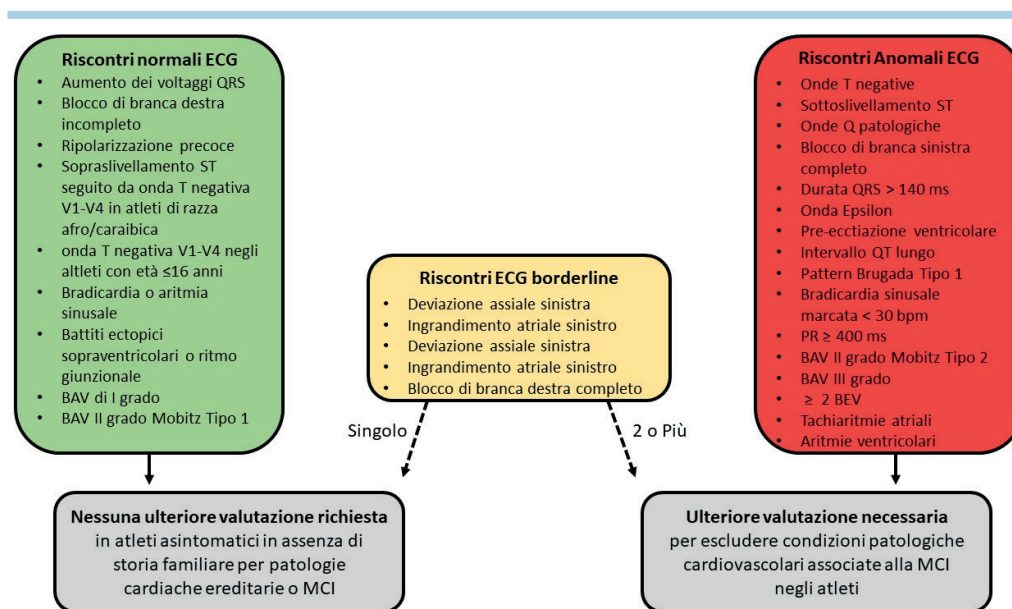


Figura 12. Classificazione delle anomalie elettrocardiografiche del cuore d'atleta. Le anomalie appartenenti al gruppo verde, definite comuni, costituiscono una conseguenza del fisiologico adattamento del cuore all'attività sportiva sostenuta: non riflettono la presenza di una cardiopatia sottostante e non aumentano il rischio di morte improvvisa se presenti. Le anomalie appartenenti al gruppo rosso invece, definite non comuni, non devono essere messe in relazione con l'attività sportiva e devono indurre il medico a effettuare ulteriori accertamenti per escludere la presenza di cardiopatia⁶⁰. BAV, blocco atrioventricolare; BEV, battiti ectopici ventricolari; MCI, morte cardiaca improvvisa.

è misurata prima del test, durante ogni carico di lavoro fino al picco dello sforzo e nella fase di recupero. Le condizioni cliniche dell'atleta vengono costantemente valutate durante l'intera durata della prova. Il test ergometrico, per essere attendibile, deve essere massimale; questo significa che non bisogna accontentarsi di raggiungere l'85% della frequenza massima teorica calcolata per età ma interrompere il test solo quando l'atleta non è realmente più in grado di continuare lo sforzo o di aumentare i carichi di lavoro.

Questa metodica di esecuzione ha una sensibilità maggiore rispetto allo step-test nel ricercare la presenza di ischemia inducibile da sforzo e per questo è maggiormente indicata negli atleti over 35 (master), popolazione in cui la cardiopatia ischemica è la più frequente causa di morte improvvisa durante sforzo. Consente, inoltre, di valutare l'eventuale presenza di aritmie cardiache, di alterazioni elettrocardiografiche suggestive per ischemia, oltre che l'andamento della pressione arteriosa durante sforzo e la presenza di sintomi di origine cardiaca.

CONCLUSIONI

La lunga esperienza italiana nella valutazione clinica ed elettrocardiografica di milioni di atleti nel corso degli ultimi 40 anni ha dimostrato come tale strategia di prevenzione permetta una precoce identificazione di patologie cardiovascolari e non, potenzialmente maligne, impedendone un peggioramento clinico e riducendo gli eventi di morte improvvisa cardiaca. È auspicabile una maggiore divulgazione dell'importanza della prevenzione nell'ambito dell'attività sportiva con l'obiettivo di aumentare l'adesione della popolazione a questa strategia di screening al fine di svolgere l'attività sportiva, sia competitiva che amatoriale, in sicurezza.

Take home messages

- Il rischio di morte improvvisa nella popolazione di giovani atleti è 2.8 volte maggiore rispetto alla popolazione di pari età ma sedentaria.
- Nel gruppo di giovani atleti di età <35 anni, la causa principale di morte improvvisa è rappresentata dalle cardiomiopatie (aritmogena, ipertrofica). Nel gruppo di atleti di età >35 anni la principale causa di morte improvvisa è la cardiopatia ischemica (malattia ateromastica delle coronarie).
- L'introduzione del protocollo di screening di pre-partecipazione all'attività sportiva (anamnesi, esame obiettivo ed ECG a 12 derivazioni) ha determinato una significativa diminuzione del tasso di mortalità nella popolazione degli atleti.
- La visita medico-sportiva consente di individuare soggetti affetti da patologie cardiovascolari rimaste fino a quel momento silenti ed indirizzare il paziente ad esami di II e III livello per confermare il sospetto diagnostico e stabilire il rischio.
- È indispensabile una corretta conoscenza dei fisiologici adattamenti cardiaci all'allenamento per la giusta interpretazione degli esami strumentali negli atleti.

**PARTE 1 – GLI STILI DI VITA CORRETTI NELLA POPOLAZIONE GENERALE:
ADERENZA AGLI STILI DI VITA, COSA C'È DI NUOVO**

1.5

Strategia di prevenzione primaria nella popolazione e negli individui e valutazione di costo-efficacia della prevenzione primaria

Massimo Volpe, Giuliano Tocci

*Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Sapienza Università di Roma,
U.O.C. Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Andrea, Roma*

G Ital Cardiol 2021;22(5 Suppl 1):e19-e23

Le strategie di prevenzione delle malattie cardiovascolari (MCV) rivestono un ruolo fondamentale nel favorire lo sviluppo delle popolazioni, concorrendo a determinare la riduzione delle ospedalizzazioni e della mortalità ad esse associate, e quindi a limitarne l'impatto socio-economico, migliorando la qualità di vita e nel contempo garantendo la liberazione di risorse economiche, tecnologiche e strutturali per un'azione sempre più moderna ed efficace del Sistema Sanitario Nazionale. È noto, infatti, che limitando l'incidenza dei fattori di rischio cardiovascolare nei soggetti giovani, è possibile ottenere una riduzione dei costi per le cure sanitarie delle malattie cronico-degenerative nelle decadi successive di vita^{61,62}.

La costruzione di un'efficace strategia di prevenzione eredita controversie dal secolo scorso e si connota con nuove complessità proprie del terzo millennio, nonché di difficile proiezione per il prossimo futuro.

Nel 2013 l'analisi del Global Burden of Disease, Injuries, and Risk Factor Study ha mostrato che negli ultimi 30 anni c'è stato un profondo cambiamento nella prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare, dovuto a fenomeni di transizione epidemiologica mondiale che vanno dai mutamenti degli stili di vita alle modificazioni socio-economiche delle varie aree geografiche⁶³. Secondo tale studio, infatti, nel 1990 la malnutrizione infantile e materna e la carenza di acqua potabile erano i principali fattori di rischio di mortalità e perdita di giornate di lavoro a livello mondiale, oggi invece i fattori predominanti sono associati ai rischi derivanti da una dieta malsana e dall'ipertensione arteriosa⁶³.

STRATEGIE DI PREVENZIONE

Dal secolo scorso abbiamo ereditato un intenso dibattito circa la maggior efficacia di una strategia di prevenzione di popolazione, basata soprattutto su politiche volte alla correzione dello stile di vita nelle popolazioni tramite interventi a livello nazionale o sovranazionale, rispetto all'efficacia della strategia di prevenzione individuale, volta specificamente ai soggetti cosiddetti a rischio elevato o molto elevato, come schematicamente illustrato nella Figura 13.

La strategia di prevenzione di popolazione prevede programmi di promozione della salute pubblica e di stili di vita favorevoli alla salute della popolazione, finalizzati a creare le condizioni di vita (sia familiare che lavorativa) ideali per favo-

rire l'adozione di comportamenti salutari. Tali comportamenti dovrebbero essere multifattoriali (ossia trasversali rispetto ai determinanti di salute), attivi per tutto il ciclo di vita degli individui (cosiddetti "life-course interventions"), indipendenti dal contesto in cui l'individuo si trova ad operare (scuole, ambienti di lavoro, comunità locali, servizio sanitario), ed intersettoriale (ossia in grado di coinvolgere politiche educative, sociali, di pianificazione urbana, dei trasporti, dell'agricoltura e dell'industria). Per tali motivi la pianificazione e la realizzazione degli interventi di prevenzione di popolazione devono necessariamente prevedere il coinvolgimento (*empowerment*) di tutti i livelli interessati, dai responsabili politici nazionali a tutte le figure professionali coinvolte nella gestione pubblica delle comunità locali.

La strategia di prevenzione individuale prevede il riconoscimento precoce dei fattori di rischio, ed in particolare l'identificazione dei soggetti a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato, sui quali concentrare le modificazioni degli stili di vita e l'attivazione di interventi trasversali ed integrati con i percorsi terapeutico-assistenziali di presa in carico. Tali interventi sono mirati alla prevenzione dello sviluppo di complicanze più gravi e della comparsa di MCV clinicamente evidenti. L'identificazione precoce dei soggetti in condizioni di rischio aumentato per MCV o che, in assenza di sintomatologia evidente, ne siano già affetti e la loro conseguente presa in carico da parte del sistema sanitario è essenziale per la riduzione del rischio di mortalità e disabilità evitabili nel breve-medio termine. Nell'ambito della prevenzione cardiovascolare primaria in Italia, per la stima del rischio cardiovascolare a 10 anni vengono utilizzate le carte e il punteggio individuale del Progetto CUORE¹⁴ ed il punteggio SCORE per la mortalità, quest'ultimo promosso dalle Società Europee di Cardiologia e dell'Aterosclerosi, avendo cura di considerare l'alto rischio SCORE ($\geq 5\%$) equivalente all'alto rischio CUORE ($\geq 20\%$).

Le attuali linee guida delle società scientifiche internazionali più qualificate concludono circa la necessità di un approccio integrato che preveda l'impiego di tutte e due le strategie^{9,64-67}, come mostrato nella Figura 14.

È noto, peraltro, come, nonostante gli individui a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato possano beneficiare maggiormente delle misure preventive, il maggior numero di eventi e decessi dovuti a MCV si verifica nella popolazione di

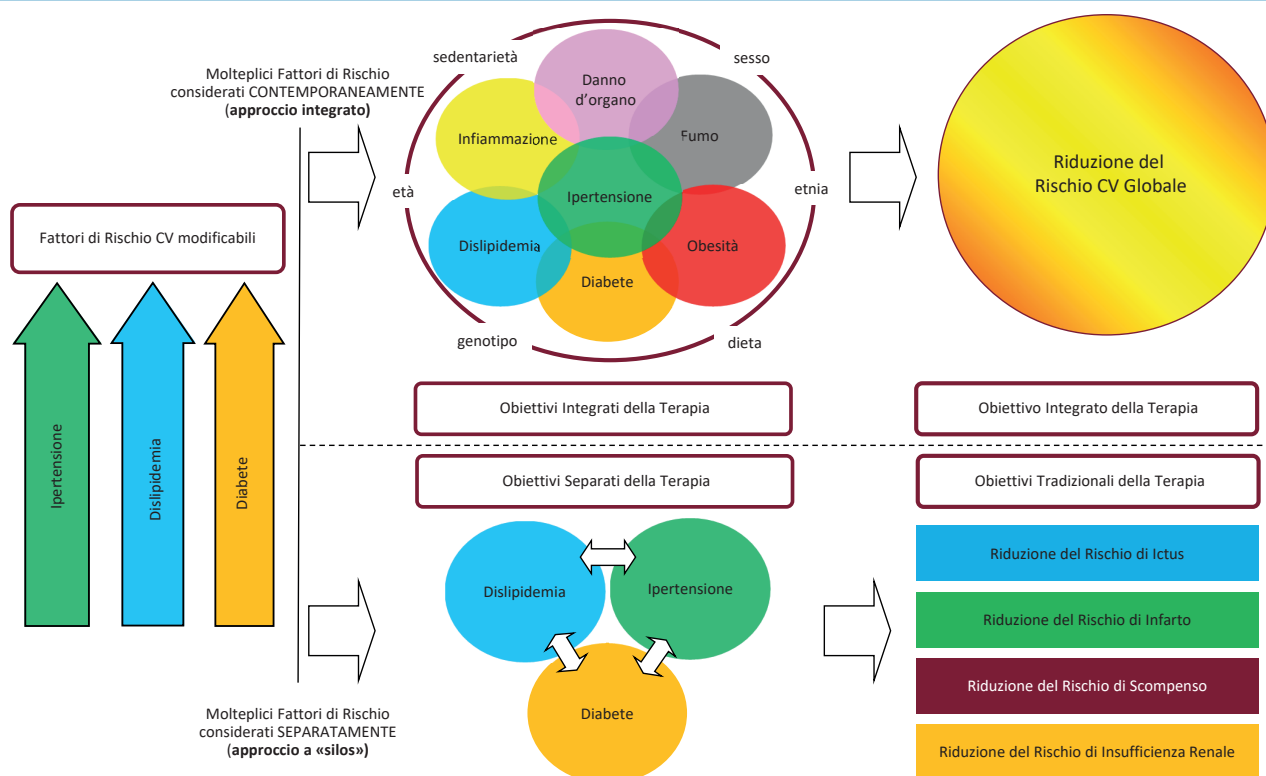


Figura 13. Approccio tradizionale vs approccio integrato per la prevenzione cardiovascolare (CV).

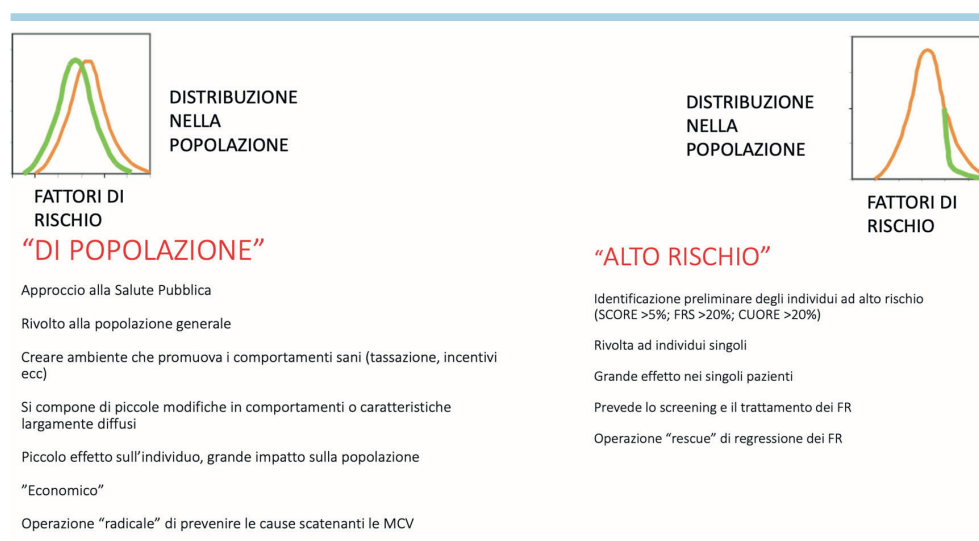


Figura 14. Strategie di prevenzione cardiovascolare a confronto: strategia di popolazione vs strategia del rischio. FR, fattori di rischio; FRS, Framingham Risk Score; MCV, malattia cardiovascolare.

soggetti a rischio basso o intermedio, anche in considerazione del fatto che questi ultimi soggetti rappresentano la stragrande maggioranza della popolazione⁶⁸. Ad esempio, i dati dello studio Framingham mostrano chiaramente come la maggior parte degli eventi coronarici avvengano nelle fasce di popolazione con livelli normali-alti di colesterolo rispetto a quelli con valori di colesterolo elevato o molto elevato, come illustrato nella Figura 15⁶⁹.

INTERVENTI DI PREVENZIONE

Quando si parla di strategia di prevenzione di popolazione, la programmazione di azioni volte alla promozione di stili di vita corretti su larga scala nelle politiche nazionali, internazionali e comunitarie, sembra ancora difficile, in particolare nei cosiddetti paesi in via di sviluppo. La maggior parte degli studi che hanno valutato l'efficacia delle strategie di prevenzione cardiovascolare basata su popolazioni forniscono evidenze

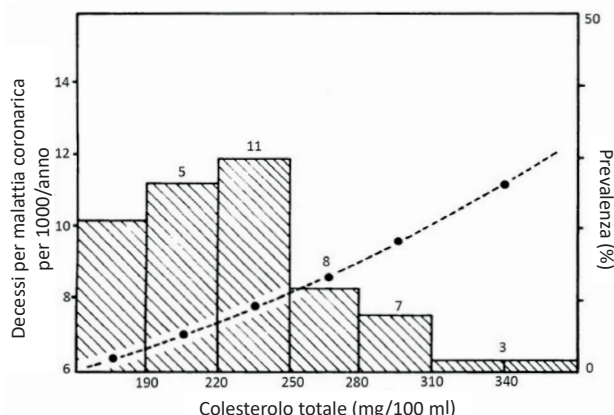


Figura 15. Prevalenza della distruzione di colesterolo totale e rischio di mortalità per malattia coronarica in uomini di 55-64 anni.

basate sulla ricerca clinica o su approcci di simulazione, mentre i dati di efficacia derivati da studi clinici randomizzati sono relativamente scarsi.

Il bilancio tra costi ed efficacia di ogni strategia di prevenzione è estremamente influenzato dai parametri di riferimento, quali l'età media ed il livello di rischio cardiovascolare globale medio della popolazione oggetto dello studio e il costo degli interventi terapeutici da applicare; pertanto, i risultati ottenuti in un paese (o in un determinato contesto geografico o socio-politico) possono non essere generalizzabili ad un altro⁷⁰.

Gli interventi di stile di vita sono attrattivi, in quanto favoriscono politiche sanitarie di mantenimento del benessere, non implicano l'assunzione di sostanza farmacologiche e sono a basso costo, semplici e sicuri. Tuttavia, le campagne per modificare gli stili di vita individuali sono complesse, richiedono interventi estesi e ripetuti nel tempo e, fatta eccezione per il fumo di sigaretta, hanno generalmente un impatto modesto e spesso hanno portato a vantaggi marginali nel ridurre gli

eventi delle MCV. L'approccio di popolazione è caratterizzato dal cosiddetto "paradosso della prevenzione", ovvero "una misura che porta grandi benefici alla comunità offre poco a ciascun individuo partecipante"^{71,72}.

Negli ultimi 30 anni, oltre la metà della riduzione della mortalità per MCV è stata determinata dai cambiamenti nei livelli dei fattori di rischio nella popolazione, in particolare una diminuzione della colesterolemia, dei valori pressori e dell'abitudine al fumo⁷³, come mostrato nella Figura 16.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, i cambiamenti di ordine politico ed ambientale, se attuati a livello globale, potrebbero determinare una sostanziale riduzione delle MCV a fronte di un investimento annuale pro-capite di meno di 1 US\$. In un report del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) è stato stimato che l'attuazione nel Regno Unito di un programma volto a ridurre dell'1% il rischio cardiovascolare nella popolazione consentirebbe di prevenire 25 000 casi di MCV con un risparmio di 40 milioni di euro all'anno⁶⁷.

Dati a supporto di un approccio preventivo a livello di popolazione basato sulla correzione dello stile di vita sono stati recentemente proposti da Rasmussen-Torvik et al.⁷⁴. L'aderenza ai 7 fattori di salute ideali definiti negli obiettivi dell'American Heart Association – ovvero cessazione del fumo, attività fisica regolare, riduzione dell'obesità, alimentazione corretta, normali livelli di colesterolo totale, pressione arteriosa e glicemia – sarebbe infatti associata anche alla riduzione dell'incidenza di cancro⁷⁴. Sembra quindi ragionevole che gli interventi mirati ad un corretto stile di vita su larga scala possano essere efficaci nella riduzione del rischio cardiovascolare tanto che del rischio di cancro.

Per lungo tempo la strategia di prevenzione di popolazione è stata considerata più economica rispetto alla strategia di prevenzione individuale ed i due sistemi sono stati considerati sostanzialmente alternativi. Grazie alla riduzione dei costi e al facile accesso a farmaci altamente efficaci nella riduzione dei livelli di colesterolo e di pressione arteriosa, la strategia di prevenzione individuale è diventata meno "sostanziale" e più ampiamente adottata. Tuttavia tale strategia deve essere

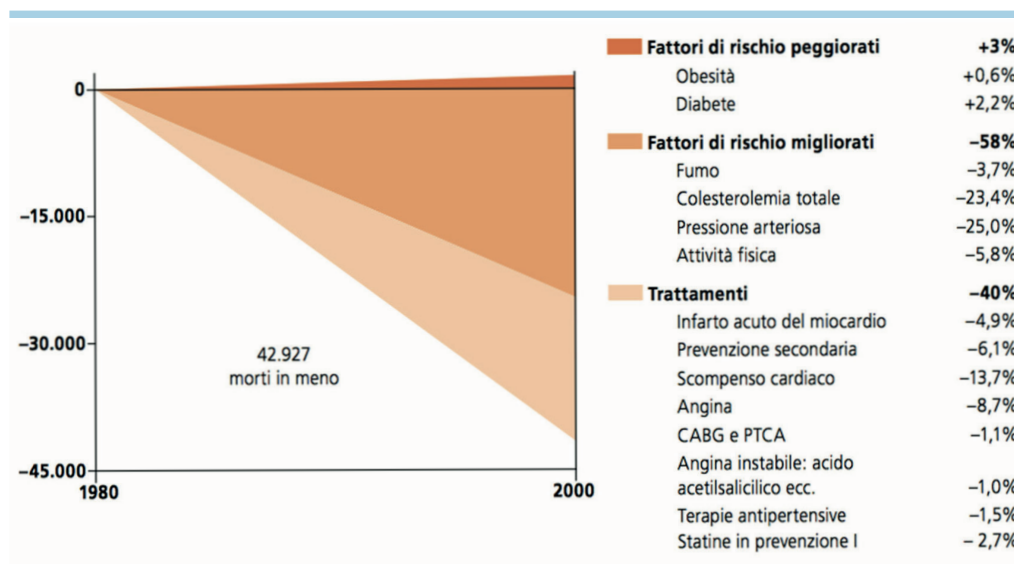


Figura 16. Possibile spiegazione della diminuzione di decessi per cardiopatia coronarica in Italia tra il 1980 e il 2000. CABG, bypass aortocoronarico; PTCA, angioplastica coronarica.

adottata capillarmente per avere un impatto generale sensibile, che significa uno screening adeguato ed adesione completa alla terapia da parte degli individui ad alto rischio. Nella pratica clinica, purtroppo, questo non sempre si verifica^{71,72}.

D'altra parte, la strategia preventiva volta al singolo individuo e basata sulla stima del rischio individuale si è recentemente arricchita di nuovi elementi. In primis, la corretta definizione dei soggetti ad alto rischio. Alla luce dell'aumento dell'aspettativa di vita, la stima a 10 anni del rischio cardiovascolare sembra limitante, tuttavia non esistono evidenze che documentino un beneficio della terapia preventiva protratta indefinitamente (es. con antipertensivi o ipolipemizzanti) nei soggetti giovani che presentano un rischio a breve termine basso, ma un rischio "lifetime" elevato. Le attuali linee guida della prevenzione cardiovascolare prodotte dalle Società Europee di Cardiologia e dell'Aterosclerosi non raccomandano ancora di basare sul rischio "lifetime" decisioni terapeutiche⁶⁷. D'altra parte, questa stima può rivelarsi uno strumento utile nel comunicare con giovani soggetti che, pur presentando elevati livelli dei fattori di rischio cardiovascolare, hanno un rischio assoluto di eventi cardiovascolari a 10 anni basso.

L'analisi dei fattori di rischio cardiovascolare tradizionali, largamente diffusa nella pratica clinica grazie ai calcolatori del rischio e allo sviluppo di algoritmi sempre più affidabili, da origine a classi di rischio diverse all'interno delle quali i singoli individui possono non giovare allo stesso modo dei diversi interventi di prevenzione. Per esempio, uno studio pubblicato nel 2015 ha concluso che le indicazioni statunitensi per l'inizio di terapia con statine nei pazienti affetti da dislipidemia sarebbero molto migliorate dall'utilizzo di soglie di rischio cardiovascolare specifiche per sesso ed età rispetto a quelle tradizionali che stimano il rischio a 10 anni⁷⁵ in un'ottica di medicina di "precisione", non ancora praticabile su larga scala nella prevenzione delle MCV, ma realizzabile in un futuro non lontano (Figura 17).

IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE IN RAPPORTO ALLA PANDEMIA COVID-19

La prevenzione primaria delle MCV è ancora oggi basata su interventi non farmacologici volti alla correzione delle abitudini di vita sfavorevoli (fumo, sedentarietà, consumo di alcool, dieta non equilibrata) ed alla riduzione dell'incidenza dei fattori di rischio cardiovascolare. In presenza di fattori di rischio o patologie cardiovascolari, vengono invece applicati interventi farmacologici volti ad ottenere un rallentamento della progressione di malattia e possibilmente la prevenzione degli eventi cardiovascolari maggiori e delle ospedalizzazioni per cause cardiovascolari. Mentre i primi sono applicati soprattutto a livello di popolazione, i secondi sono più spesso concentrati su pazienti potenzialmente a rischio di eventi cardiovascolari, sebbene entrambi possano essere applicati in modo efficace indipendentemente dalle condizioni.

Tale tipo di approccio per la prevenzione delle MCV è stato messo fortemente in discussione nel 2020 (e lo è in parte ancora oggi) a causa della pandemia COVID-19, che ha avuto un impatto drammatico sulla sostenibilità dei sistemi sanitari nazionali ed internazionali e sull'aumento della mortalità globale, particolarmente in quei pazienti ad elevato rischio cardiovascolare.

Se da una parte si è registrata una marcata riduzione delle ospedalizzazioni per cause cardiovascolari ed una pressoché totale abolizione delle visite ambulatoriali per MCV, al tempo stesso si è assistito ad un notevole aumento della mortalità, in un primo momento per tutte le cause e successivamente anche per cause cardiovascolari. Ciò è spiegato in parte da alcune considerazioni. In primo luogo, le misure restrittive volte a limitare la diffusione del contagio e ridurre il numero di accessi non necessari nelle strutture ospedaliere e sanitarie ha determinato la sospensione temporanea dei controlli ambulatoriali dei pazienti con malattie croniche non trasmissibili, tra cui soprattutto l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito e

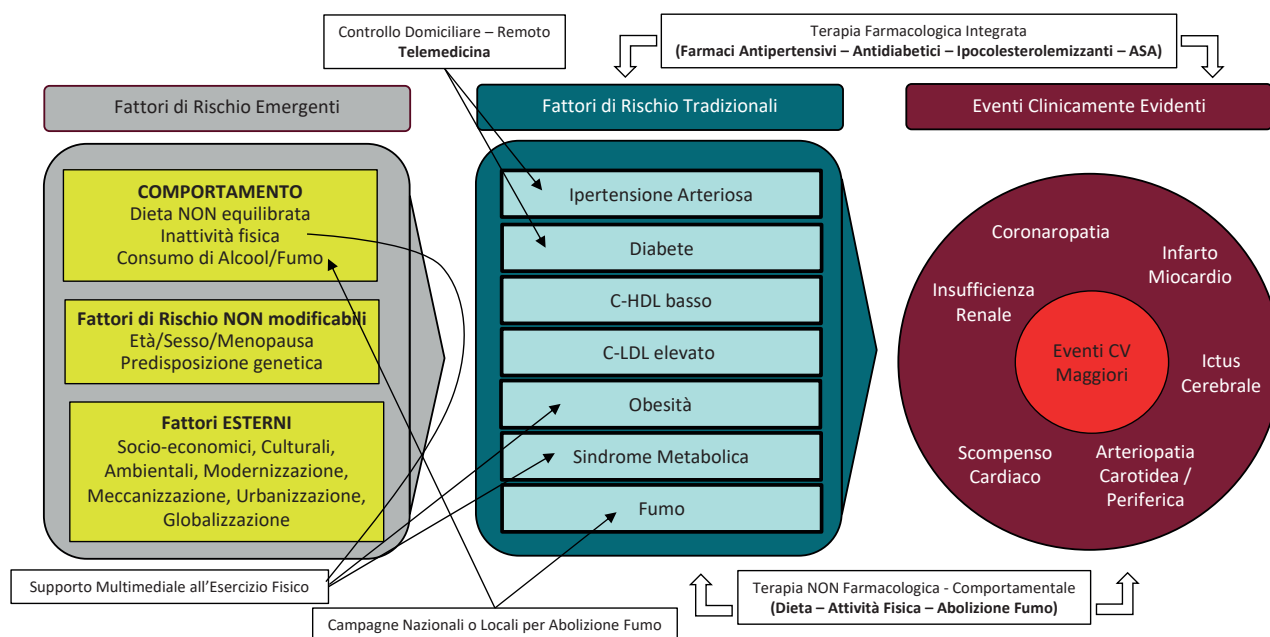


Figura 17. Fattori di rischio tradizionali ed emergenti e possibili interazioni per la prevenzione cardiovascolare. ASA, aspirina; C-HDL, colesterolo HDL; C-LDL, colesterolo LDL; CV, cardiovascolare.

le altre MCV, con ovvie ripercussioni sulla gestione clinica di queste condizioni cliniche. In secondo luogo, l'infezione da SARS-CoV-2 è risultata essere particolarmente aggressiva e letale proprio nei pazienti con precedenti eventi cardiovascolari o con comorbidità, tra cui l'ipertensione arteriosa. Pertanto, l'aumento improvviso ed esponenziale della mortalità dovuta alle complicanze respiratorie della polmonite da SARS-CoV-2 è stato progressivamente affiancato da un aumento graduale, ma costante, della mortalità per cause cardiovascolari in soggetti che non si sono sottoposti ai controlli cardiologici programmati o hanno evitato di ricorrere al pronto soccorso in caso di segni e/o sintomi di MCV.

Tali accadimenti occorsi nel corso della pandemia COVID-19 hanno mostrato chiaramente come la strategia migliore sia rappresentata da un approccio integrato, che combini sia interventi di popolazione che misure di protezione individuale dalle MCV e dalle malattie trasmissibili.

CONCLUSIONI

Le strategie di prevenzione delle MCV devono essere considerate come un sistema complesso ed integrato di interventi volti alla prevenzione dello sviluppo dei fattori di rischio

cardiovascolare, al controllo dei livelli dei principali fattori di rischio cardiovascolare nei soggetti in trattamento farmacologico e alla riduzione delle ospedalizzazioni nei pazienti affetti da MCV croniche.

Take home messages

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

PARTE 2 – INTERVENTI INDIVIDUALI PER IL CONTROLLO DEI FATTORI DI RISCHIO E LA RIDUZIONE DEL RISCHIO GLOBALE INDIVIDUALE

2.1

Fattori di rischio cardiovascolare e impatto sugli eventi cardiovascolari

Damiano Rizzoni¹, Giuliano Tocci², Maria Lorenza Muiesan³

¹Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi, Brescia, U.O.C. Medicina, ASST Spedali Civili di Brescia, Montichiari (BS)

²Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Sapienza Università di Roma, U.O.C. Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Andrea, Roma

³Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi, Brescia, U.O.C. Medicina Interna 2, ASST Spedali Civili, Brescia

G Ital Cardiol 2021;22(5 Suppl 1):e24-e26

I fattori di rischio cardiovascolare (CV) sono tutte quelle condizioni in grado di determinare un'aumentata suscettibilità (rischio) a sviluppare eventi CV maggiori, come infarto acuto del miocardio, ictus cerebrale, scompenso cardiaco, insufficienza renale e morte per cause cardiovascolari. Tale rischio può essere definito in termini assoluto, come la probabilità di avere uno dei suddetti eventi CV in un periodo di tempo compreso tra 5-10 anni (rischio assoluto), oppure in termini relativi rispetto al rischio di un soggetto con le stesse caratteristiche di età e sesso, ma in assenza dei fattori di rischio (rischio relativo).

DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE

I fattori di rischio CV possono essere distinti in due gruppi. I fattori di rischio maggiori (o "tradizionali") sono rappresentati da: ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, diabete mellito, fumo di sigaretta, sesso maschile, familiarità per malattie CV, età al di sopra di 65 anni⁷⁶. La presenza di uno o più di questi fattori di rischio è in grado di predire oltre il 90% degli eventi CV maggiori⁷⁷.

Inoltre, sono riconosciuti altri fattori di rischio cosiddetti "minori", tra cui l'etnia, l'obesità (aumento dell'indice di massa corporea o della circonferenza addominale), la sedentarietà, lo stress emotivo e/o lavorativo, l'ipertrigliceridemia, i bassi valori di colesterolo HDL, la sindrome metabolica, l'aumento dei valori di apolipoproteine, di acido urico, di proteina C-reattiva e di altri marcatori dell'infiammazione⁷⁸⁻⁸¹. La presenza di uno o più di questi fattori di rischio è in grado di definire ulteriormente il profilo di rischio CV del singolo individuo e, quindi, consentire un tempestivo riconoscimento dei pazienti a maggior rischio di sviluppare eventi CV maggiori^{82,83}.

I fattori di rischio CV possono anche essere distinti in modificabili (ipertensione, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, iperglicemia) e non modificabili (età, sesso, etnia, familiarità per malattie CV). Sui primi è possibile intervenire prima con modificazioni dello stile di vita e successivamente con interventi farmacologici al fine di ridurre i livelli e consentire un efficace controllo dei singoli fattori; sui secondi non è possibile intervenire né in modo farmacologico che farmacologico, per cui vanno considerati nell'ambito della determinazione del profilo di rischio CV e delle loro possibili interazioni con gli altri fattori di rischio.

Quest'ultima distinzione, dunque, è di fondamentale importanza per poter pianificare eventuali interventi educazionali e/o terapeutici (sia farmacologici che non farmacologici) volti alla prevenzione dello sviluppo oppure alla correzione dei fattori di rischio stessi, e quindi alla riduzione del rischio di malattie CV^{84,85}.

Occorre, peraltro, precisare che il sesso femminile rappresenta un fattore di protezione delle malattie CV fino alla menopausa, mentre dopo la menopausa tale fattore determina un rischio di eventi CV maggiori comparabile a quello dei soggetti di sesso maschile.

I fattori di rischio CV si presentano solo raramente in modo isolato. La coesistenza di più fattori di rischio CV nello stesso individuo ha un effetto moltiplicativo sul rischio di sviluppare eventi CV maggiori⁸⁶. Questo dovrebbe implicare che gli interventi di prevenzione dello sviluppo o di controllo dei diversi fattori di rischio siano sempre di tipo integrato e multidisciplinare, poiché la riduzione dei valori di un singolo fattore di rischio ha sempre un impatto limitato sulla riduzione del rischio di malattie CV.

In alcune condizioni cliniche ad andamento cronico-progressivo (ed asintomatico), come ad esempio l'ipertensione arteriosa, l'ipercolesterolemia e il diabete mellito, alcuni indicatori di danno d'organo possono fornire ulteriori informazioni utili per una corretta stratificazione del rischio CV globale nel singolo individuo⁸⁷. L'importanza di tali indicatori di danno d'organo, che sono rappresentati dall'incremento della massa ventricolare sinistra⁸⁸, dalle alterazioni strutturali e funzionali a carico del microcircolo e delle arterie di calibro maggiore^{87,89}, dalle alterazioni della funzione renale (ad esempio, riduzione della velocità di filtrazione glomerulare, comparsa di microalbuminuria o di proteinuria)^{90,91} e dalla presenza di arteriopatia (quando anche asintomatica, facilmente diagnosticabile mediante la determinazione dell'indice caviglia-braccio), è stata inizialmente dimostrata nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa, nei quali il loro riscontro è stato associato ad una progressione di malattia ed una prognosi peggiore⁹², come schematicamente illustrato nella Figura 18⁹³. Tali osservazioni sono state successivamente confermate anche in altre condizioni cliniche, tra cui l'ipercolesterolemia, la sindrome metabolica ed il diabete mellito con o senza nefropatia.

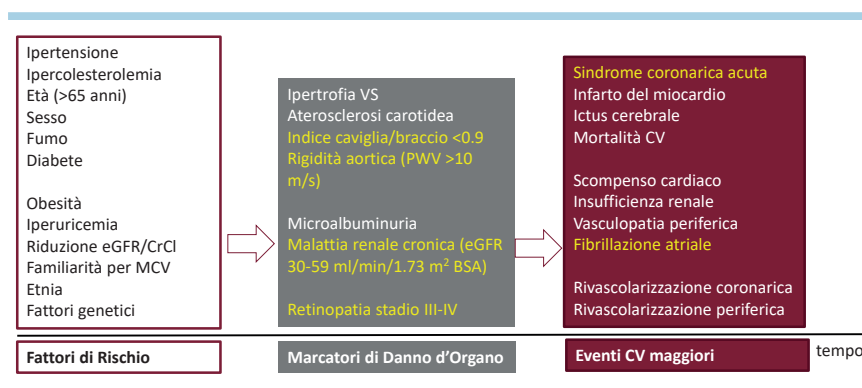


Figura 18. Rappresentazione schematica dell'andamento cronico-progressivo (spesso asintomatico) dai fattori di rischio cardiovascolare ai marcatori di danno d'organo alla comparsa di malattie cardiovascolari clinicamente evidenti.
BSA, superficie corporea; CrCl, clearance della creatinina; CV, cardiovascolare; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; MCV, malattia cardiovascolare; PWV, velocità dell'onda di polso; VS, ventricolare sinistra.
Modificata da Tocci et al.⁹³.

Sebbene la disponibilità di esami diagnostici accurati ed il significato prognostico di tali indicatori siano peraltro assai variabili in un contesto di pratica clinica⁸⁹ (Tabella 4), le linee guida europee raccomandano di ricercare tali indici di danno d'organo, oltre che dei fattori di rischio CV, al fine di definire correttamente il profilo di rischio CV globale del singolo individuo, organizzare l'iter diagnostico e personalizzare l'intervento terapeutico al fine di prevenire lo sviluppo delle malattie CV^{9,64-67}.

CRITERI DIAGNOSTICI E VALORI DI RIFERIMENTO

I valori di riferimento per stabilire la presenza/assenza dei fattori di rischio CV sono illustrati nella Tabella 5. Occorre, peraltro, precisare che alcuni documenti di linee guida e raccomandazioni pratiche suggeriscono valori di riferimento

diversi (in alcuni casi, più bassi) nei pazienti che presentano più fattori di rischio CV, proprio in considerazione dell'effetto moltiplicativo della loro associazione sul rischio di complicanze CV, cerebrovascolari e renali. In altri casi, invece, come ad esempio nel soggetto anziano o nel paziente fragile, vengono consigliati valori limite più alti, come ad esempio nel caso della definizione di ipertensione arteriosa nel soggetto di età >80 anni^{9,64,66}.

Indipendentemente dal contesto in cui si opera è, tuttavia, necessario ricordare che tali valori di riferimento servono esclusivamente a scopo diagnostico ed epidemiologico e non devono essere confusi con gli obiettivi terapeutici da raggiungere per mezzo del trattamento farmacologico, dal momento che essi possono variare anche notevolmente a seconda del profilo di rischio CV globale del singolo individuo.

Tabella 4. Indici di danno d'organo per definire correttamente il profilo di rischio cardiovascolare globale.

Marcatore di danno d'organo	Valore predittivo	Disponibilità	Riproducibilità	Costo-efficacia
Misure convenzionali				
ECG	+++	++++	++++	++++
Eco-Doppler	++++	+++	+++	+++
Filtrato glomerulare stimato	+++	++++	++++	++++
Microalbuminuria	+++	++++	++	++++
Ispessimento mio-intimale e placche	+++	+++	+++	+++
Rigidità arteriosa (velocità dell'onda di polso)	+++	++	+++	+++
Indice caviglia-braccio	+++	+++	+++	+++
Esame del fondo oculare	+++	++++	++	+++
Misure aggiuntive				
Calcio coronarico	++	+	+++	+
Disfunzione endoteliale	++	+	+	+
Lacune cerebrali/lesioni della materia bianca	++	+	+++	+
Risonanza magnetica cardiaca	++	+	+++	++

Tabella 5. Valori di riferimento per stabilire la presenza/assenza dei fattori di rischio cardiovascolare.

Fattore di rischio cardiovascolare	Valore limite convenzionale	Valore limite attuale
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	≥140	≥130
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	≥90	≥80
Colesterolo totale (mg/dl)	≥190-200	≥150
Colesterolo LDL (mg/dl)	≥115-130	≥100
Colesterolo HDL (mg/dl)	<40 negli uomini <50 nelle donne	
Trigliceridi (mg/dl)	≥150	
Glicemia (mg/dl)	≥126	≥100
Indice di massa corporea (kg/m ²)	≥25	
Circonferenza addominale (cm)	≥102 negli uomini ≥88 nelle donne	

SVILUPPI RECENTI E PROSPETTIVE

Diversi studi clinici epidemiologici hanno dimostrato come il rischio di sviluppare eventi CV maggiori aumenti in modo progressivo ed esponenziale all'aumentare dei livelli dei fattori di rischio CV. È stato osservato come tale aumento inizi da valori anche più bassi rispetto a quelli considerati tradizionalmente come soglia per l'inizio del trattamento farmacologico e non farmacologico. Inoltre, studi clinici di intervento hanno mostrato una migliore protezione CV ed un'importante riduzione degli eventi CV maggiori nei pazienti che raggiungono valori più bassi dei singoli fattori di rischio CV rispetto a quanto ottenuto con il trattamento farmacologico convenzionale. Tali evidenze hanno progressivamente condotto ad una revisione sia degli obiettivi terapeutici che dei livelli definiti normali dei singoli fattori di rischio, che sono oggi modificati rispetto a quanto considerato precedentemente. I nuovi valori di riferimento per stabilire la presenza/assenza dei fattori di rischio CV sono illustrati nella Tabella 5.

Come atteso, la riduzione dei valori di riferimento dei fattori di rischio, tra cui soprattutto pressione arteriosa sistolica e diastolica, colesterolemia e glicemia, suggerita dalle ultime linee guida internazionali ha determinato un considerevole aumento della prevalenza dell'ipertensione, dell'ipercolesterolemia e del diabete nella popolazione generale. Ad esempio, studi clinici hanno dimostrato come la ridefinizione dei livelli di pressione arteriosa sistolica e diastolica abbia determinato un aumento dei soggetti con ipertensione arteriosa di grado lieve-moderato⁹⁴. Dall'altra parte, tuttavia, essa si pone l'obiettivo di sensibilizzare non solo la classe medica, ma soprattutto quei soggetti apparentemente sani con valori normali-alti dei suddetti fattori di rischio sull'importanza di adottare modificazioni dello stile di vita ed ottenere la riduzione del rischio CV.

Una valutazione integrata dei fattori di rischio può facilitare l'impiego di approcci terapeutici individuali più personalizzati, in attesa che gli sviluppi in tema di utilizzo dei profili genetici consenta l'applicazione di interventi di precisione.

CONCLUSIONI

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

Take home messages

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

PARTE 2 – INTERVENTI INDIVIDUALI PER IL CONTROLLO DEI FATTORI DI RISCHIO E LA RIDUZIONE DEL RISCHIO GLOBALE INDIVIDUALE

2.2

Andamento dei fattori di rischio cardiovascolari e metabolici in Italia

Claudio Ferri¹, Roberto Volpe²

¹Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienza della Vita e dell'Ambiente (MeSVA), Università degli Studi, L'Aquila

²Consiglio Nazionale delle Ricerche, Roma

G Ital Cardiol 2021;22(5 Suppl 1):e27-e29

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha concluso la "Health Examination Survey 2018-2019" del Progetto CUORE, ma i dati, che permetterebbero un aggiornamento sulla prevalenza e sul controllo "real-life" dei principali fattori di rischio cardiovascolare negli adulti italiani, non sono stati ancora pubblicati. Pertanto, in questo capitolo, faremo riferimento ai dati provenienti dalla campagna di sensibilizzazione ai maggiori fattori di rischio cardiovascolare denominata "Abbasso la Pressione!". Tale iniziativa, voluta da Federfarma e dalla Società Italiana dell'Iperensione Arteriosa (SIIA), ha coinvolto 3956 farmacie (21% del totale) su tutto il territorio nazionale. Nei 4 giorni successivi la Giornata Mondiale dell'Iperensione Arteriosa del maggio 2018, entrando in una delle farmacie aderenti, era possibile, su base del tutto volontaria e gratuita, sottoporsi a misurazione della pressione arteriosa e rispondere ad un questionario anonimo relativo al proprio profilo di rischio cardiovascolare con domande su: uso di sale alimentare, assunzione di frutta e verdura, abitudine tabagica, inattività fisica, obesità, storia personale di ipertensione arteriosa, diabete mellito, dislipidemia, malattia cardiovascolare e insufficienza renale cronica e storia familiare di malattia cardiovascolare prematura. Dei 48.229 partecipanti reclutati, la quasi totalità (47.217, per il 61% donne, di età media 59 ± 15 anni) avevano dati completi.

La pressione arteriosa media registrata era pari a 129 ± 18 mmHg per la componente sistolica e 77 ± 11 mmHg per la diastolica. Gli ipertesi (58% del totale) erano classificati come tali se già in terapia con farmaci antipertensivi ($n=21.353$), oppure sulla base dei valori misurati (pressione arteriosa sistolica ≥ 140 mmHg e/o diastolica ≥ 90 mmHg) ($n=5936$). Globalmente, essi erano più spesso uomini anziani, sovrappeso/obesi, sedentari, e più spesso riferivano una storia familiare/personale di malattia cardiovascolare, insufficienza renale cronica, diabete e dislipidemia; il 63% presentava un rischio cardiovascolare stimato a 10 anni che risultava da moderato a molto alto.

L'ipertensione non controllata, definita come pressione arteriosa ≥ 140 e/o ≥ 90 mmHg, riguardava il 32% degli ipertesi in trattamento. Tuttavia, in base alla più ambiziosa ridefinizione degli obiettivi pressori definiti dall'ultimo aggiornamento delle linee guida europee del 2018 ($<130/80$ mmHg se età <65 anni e con funzionalità renale normale, $<140/80$ mmHg se età ≥ 65 anni)⁹, tale percentuale saliva al 61%. Gli individui a target secondo quest'ultima definizione erano più spesso donne anziane, non fumatrici, non diabetiche, più attive, con un normale indice di massa corporea, abitudini alimentari più sane e rischio cardiovascolare basso-moderato (Figura 19).

Nel campione generale, anche la prevalenza di sovrappeso/obesità, dislipidemia e diabete aumentava con l'età. Al contrario, l'uso di sale, il tabagismo e lo scarso consumo di frutta e verdura erano più frequenti tra i più giovani. L'inattività fisica era una caratteristica trasversale, osservata in tutte le fasce di età e, a differenza degli altri fattori di rischio, maggiore tra le donne. Infine, il 41% del totale risultava avere un rischio cardiovascolare a 10 anni da moderato a molto alto, sostanzialmente dovuto a fattori di rischio modificabili.

EUROPEAN CARDIOVASCULAR DISEASE STATISTICS 2017: PREVALENZA DEI PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO IN EUROPA E CONFRONTO TRA DATI ITALIANI ED EUROPEI

Lo European Heart Network (EHN) di Bruxelles, rete delle società scientifiche, fondazioni e associazioni che si occupano in Europa di prevenzione cardiovascolare e a cui aderisce anche la SIPREC (unica Società medica italiana a farne parte), ha recentemente pubblicato i dati sulla prevalenza dei principali fattori di rischio nei paesi europei. Nella Tabella 6 riportiamo un confronto tra i dati italiani vs quelli dei 28 paesi dell'Unione Europea (EU, con Gran Bretagna ancora inclusa) e vs quelli di tutti i paesi europei (EU + non EU). I dati italiani riferiti alla prevalenza di ipertesi appaiono migliori rispetto a quelli europei, considerati nel loro complesso. Probabilmente, questo è anche il frutto di una migliore attenzione e controllo della pressione arteriosa da parte della classe medica e della popolazione italiana, seppure ancora non del tutto soddisfacente.

Per il colesterolo, i dati italiani appaiono peggiori rispetto a quelli europei^{95,96} che, tra l'altro, considerati nel loro complesso, sono già allarmanti (Tabella 6). Infatti, solo il 38% degli italiani e delle italiane presenta valori di colesterolo totale considerati desiderabili secondo le ultime linee guida delle Società Europee di Cardiologia e dell'Aterosclerosi¹¹, nonostante l'ampio ed efficace ventaglio terapeutico a disposizione, dalla dieta ai nutraceutici validati (fibre, fitosteroli, riso rosso fermentato), ai farmaci storici (statine, ezetimibe) e a quelli di nuova generazione (inibitori di PCSK9)⁹⁷.

Nell'ultimo decennio, in Italia come in Europa, il valore medio dell'indice di massa corporea è continuato ad aumentare sia negli uomini che nelle donne e, con esso, la prevalenza del sovrappeso e dell'obesità. Il dato italiano è, più o meno, equiparabile a quello delle medie europee, con oltre la metà degli adulti, sia di genere femminile che, soprattutto,

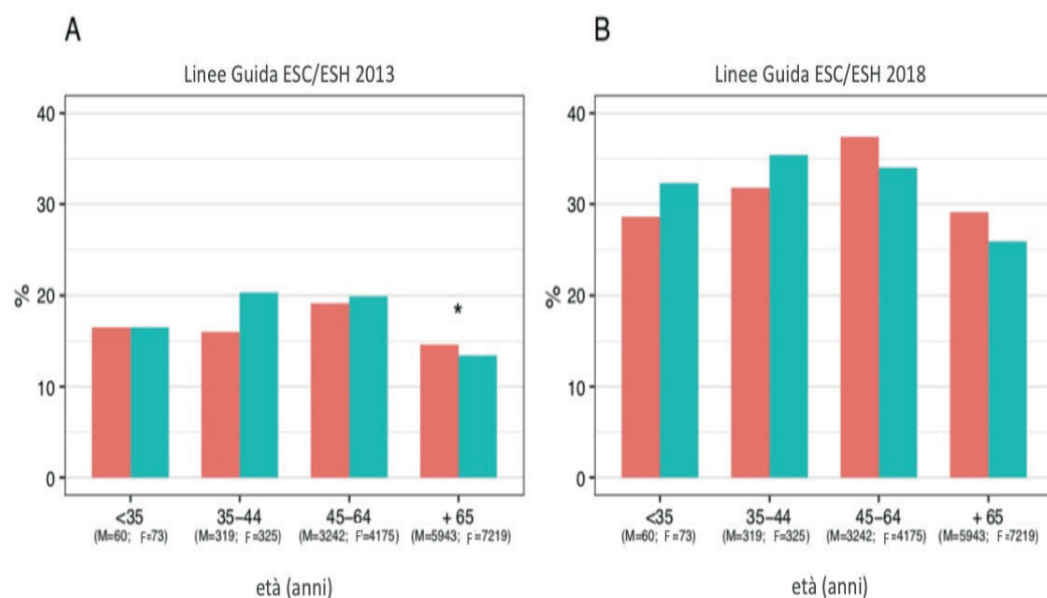


Figura 19. Distribuzione percentuale dei partecipanti ipertesi non controllati dalla terapia secondo gli obiettivi pressori definiti dalle linee guida per l'ipertensione arteriosa della Società Europea di Cardiologia/Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa (ESC/ESH) del 2013 (n=6868, pannello A) e del 2018 (n=13 045, pannello B). Dati stratificati per età e genere (marrone: uomini; verde: donne). I confronti in base al genere tra gli strati di età sono stati eseguiti mediante test del chi-quadrato utilizzando la correzione Bonferroni per confronti multipli.
*p<0,05.

Tabella 6. Prevalenza di pazienti ipertesi, ipercolesterolemici, sovrappeso, obesi, diabetici e con attività fisica insufficiente in Italia vs il resto dell'Europa.

	Italia	Media EU	Media Europa
Ipertesi (PAS $\geq$140 mmHg e/o PAD $\geq$90 mmHg)			
Donne $\geq$ 18 anni	14	19	20
Uomini $\geq$ 18 anni	22	28	28
Ipercolesterolemici (colesterolo totale $\geq$200 mg/dl)			
Donne $\geq$ 25 anni	62	56	51
Uomini $\geq$ 25 anni	62	59	52
Sovrappeso (inclusa obesità) (BMI $\geq$25 kg/m²)			
Donne $\geq$ 18 anni	54	53	55
Uomini $\geq$ 18 anni	64	65	63
Obesità (BMI $\geq$30 kg/m²)			
Donne $\geq$ 18 anni	22	23	25
Uomini $\geq$ 18 anni	20	23	21
Diabete (glicemia a digiuno $\geq$126 mg/dl o in terapia con farmaci ipoglicemizzanti)			
Donne $\geq$ 18 anni	4.6	5.4	6.8
Uomini $\geq$ 18 anni	7.1	7.4	7.9
Attività fisica insufficiente (<150 min/settimana di attività fisica moderata-intensa o <75 min/settimana di attività fisica vigorosa)			
Donne $\geq$ 18 anni	30	23	23
Uomini $\geq$ 18 anni	41	30	30
Fumatori			
Donne $\geq$ 15 anni	15	18	17
Uomini $\geq$ 15 anni	24	27	38

BMI, indice di massa corporea; PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica.

maschile, con problemi di peso, con tutto quello che ne deriva in termini di incidenza di fattori di rischio cardiovascolare e di malattie cardiovascolari^{98,99} (Tabella 6).

Da questi dati emerge che la prevalenza del diabete nella popolazione italiana, pur continuando ad essere elevata e in leggero ma costante aumento nel corso degli anni, risulta minore rispetto alle medie europee. Come per l'ipertensione arteriosa, la differenza di genere per il diabete è a sfavore degli uomini (Tabella 6).

Dai risultati emerge che in Italia, nonostante le molteplici campagne di promozione dell'attività fisica nel tempo libero, un'importante fetta della popolazione, soprattutto femminile (ma anche maschile), non svolge un'attività fisica adeguata. Inoltre, la percentuale di soggetti che potremmo definire sedentari è nettamente superiore rispetto agli altri stati europei (Tabella 6).

La prevalenza di fumatori in Italia è inferiore rispetto agli altri paesi europei. Tuttavia, dobbiamo sottolineare l'ancora alto numero di fumatori e che la riduzione della prevalenza di fumatori nel corso degli anni, seppur progressiva, ha un andamento lento (Tabella 6).

CONCLUSIONI

In generale, i risultati mostrano che nella popolazione italiana permane alta la prevalenza dei principali fattori di rischio cardiovascolare e il confronto con i dati europei dimostra una situazione anche peggiore per quanto riguarda la prevalenza di ipercolesterolemia e sedentarietà. Ne deriva, quindi, l'importanza e la necessità di continuare a investire nella prevenzione cardiovascolare per renderla più efficace.

Take home messages

- Sulla base dei dati registrati dall'iniziativa "Abbasso la Pressione", che ha coinvolto 3956 farmacie sul territorio italiano, il 63% dei soggetti presentava un rischio cardiovascolare stimato a 10 anni da moderato a molto alto.
- I dati dello European Heart Network evidenziano in Italia, rispetto all'Europa, una minore prevalenza di ipertensione arteriosa, diabete e fumatori ma una maggiore prevalenza di ipercolesterolemia, sedentarietà e scarsa attività fisica.

PARTE 2 – INTERVENTI INDIVIDUALI PER IL CONTROLLO DEI FATTORI DI RISCHIO E LA RIDUZIONE DEL RISCHIO GLOBALE INDIVIDUALE

2.3

Linee guida europee sull'ipertensione arteriosa

Guido Grassi¹, Claudio Ferri²

¹Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano

²Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienza della Vita e dell'Ambiente (MeSVA), Università degli Studi, L'Aquila

G Ital Cardiol 2021;22(5 Suppl 1):e30

A seguito della pubblicazione delle linee guida prodotte dalle Società Europee di Cardiologia e dell'Ipertensione Arteriosa (ESC/ESH) nell'estate 2018 relativamente alla gestione del paziente iperteso⁹, nello stesso biennio 2018-2020 sono stati pubblicati altri importanti documenti, tutti profondamente enfaticamente l'importanza che le già citate linee guida ESC/ESH hanno nella popolazione generale ed in specifici contesti clinici.

Il primo di questi documenti è sicuramente quello relativo alle linee guida prodotte dalla Società Internazionale dell'Ipertensione Arteriosa (ISH)¹⁰⁰. Queste linee guida, infatti, sono molto più snelle delle precedenti e sono rivolte non solo alle nazioni in cui è presente un sistema sanitario avanzato, bensì anche a quelle in cui l'obiettivo principale non è l'ottimizzazione della diagnosi e della terapia, ma che diagnosi e terapia vengano comunque attuate, nel miglior modo possibile.

Per questo motivo, la definizione di ipertensione arteriosa non cambia – scompare solo la definizione di pressione arteriosa "ottimale" – mentre viene data una grande enfasi alla correttezza della misurazione pressoria. Non che nelle linee guida per il vecchio continente queste raccomandazioni non ci fossero, ma in quelle internazionali è evidente la volontà degli estensori di mettere in enorme risalto che, per avere una corretta diagnosi, occorre essere semplici, ma tassativi nelle norme da seguire per misurare o automisurare la pressione arteriosa.

Per quanto attiene l'obiettivo, le linee guida internazionali sono in linea con quelle europee, ma anche qui estremamente più semplici: <130/80 mmHg per chi ha meno di 65 anni, <140/90 mmHg per chi ha 65 anni o più, <130/80 mmHg, se tollerato, nel caso di ipertensione arteriosa + diabete mellito e/o malattia coronarica e/o malattia cerebrovascolare e/o scompenso cardiaco e/o malattia renale cronica.

Anche i limiti inferiori da non superare con la terapia antipertensiva sono semplificati, invitando a non scendere mai sotto i 120/70 mmHg in ogni popolazione, senza distinzione di età o, meglio, senza indicare precisi limiti inferiori per chi abbia 65 anni o più.

Nei confronti della terapia, infine, le linee guida internazionali hanno introdotto modificazioni minime, ma significative, modificando il primo passo ed introducendone un quarto:

- primo passo: combinazione a basse dosi;
- secondo passo: combinazione ad alte dosi;
- terzo passo: combinazione tra tre farmaci antipertensivi;
- quarto passo: combinazione tra tre farmaci antipertensivi più spironolattone o altri.

Sempre successivamente alle linee guida ESC/ESH⁹, sono state pubblicate quelle relative al diabete mellito e pre-diabete¹⁰. In queste linee guida si enfatizza il ruolo del buon controllo pressorio nella prevenzione del danno micro- e macrovascolare, con indicazione a raggiungere livelli <130/80 mmHg nel paziente giovane oppure di età media e compresi tra 130-139 mmHg per la sistolica, ma sempre <80 mmHg per la diastolica, nei pazienti di età >65 anni. Il limite inferiore, da non superare, è posto sempre 120/70 mmHg. Per la terapia, non si propongono passi predefiniti, ma come facilmente prevedibile si enfatizza la scelta preferenziale dei farmaci che antagonizzano il sistema-renina-angiotensina-aldosterone e la comune necessità di combinare questi farmaci con altri antipertensivi, primi tra tutti – ma non certo con l'esclusione degli altri – i calcioantagonisti diidropiridici.

Quasi simultaneamente è avvenuta la pubblicazione delle linee guida europee per la gestione del paziente dislipidemico¹¹. In queste linee guida non viene proposto uno schema o indicate scelte organicamente predefinite, ma il ruolo dell'identificazione di uno stato ipertensivo e della normalizzazione pressoria, indicata come il raggiungimento di livelli tensivi <140/90 mmHg, è ripetutamente citato e debitamente enfatizzato.

Non relativo a linee guida, infine, ma ad una interessante e precisa puntualizzazione relativa all'ipertensione in età pediatrica ed alla fase di transizione tra gestione da parte del clinico pediatra e gestione da parte del clinico per adulti¹⁰¹, un documento prodotto dalla Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa e dalla Società Italiana di Pediatria ha messo in risalto la necessità di uniformare e rendere più certi i criteri di definizione dell'ipertensione arteriosa in età pediatrica e gli obiettivi da raggiungere.

Take home messages

- Le linee guida internazionali sottolineano l'importanza della correttezza della misurazione pressoria.
- Nelle linee guida internazionali, gli obiettivi pressori sono fissati a <130/80 mmHg nei soggetti <65 anni, <140/90 nei soggetti ≥65 anni e <130/80 mmHg negli ipertesi con patologie associate.
- Le linee guida europee sottolineano l'importanza del controllo pressorio per la prevenzione del danno micro- e macrovascolare e nella gestione del paziente dislipidemico.
- La definizione di ipertensione arteriosa in età pediatrica necessita di criteri più certi.

PARTE 2 – INTERVENTI INDIVIDUALI PER IL CONTROLLO DEI FATTORI DI RISCHIO E LA RIDUZIONE DEL RISCHIO GLOBALE INDIVIDUALE

2.4

Gestione terapeutica dell'ipercolesterolemia e delle dislipidemie

Arrigo Francesco Giuseppe Cicero^{1,2}, Davide Grassi³, Marco Bertolotti⁴, Alberto Corsini^{5,6}, Matteo Pirro⁷

¹IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna

²Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum, Università degli Studi, Bologna

³Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli Studi, L'Aquila

⁴U.O. Geriatria, Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Modena

⁵Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, Milano

⁶Multimedica IRCCS, Milano

⁷Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia, Perugia

G Ital Cardiol 2021;22(5 Suppl 1):e31-e38

L'elevata diffusione di stili di vita sedentari ed abitudini alimentari scorrette contribuiscono al dilagare di turbe del metabolismo dei lipidi; ciò impone l'attuazione di interventi terapeutici conservativi volti a controllare le diverse forme di dislipidemia che si accompagnano a queste abitudini scorrette. A tale riguardo, oltre ai già citati interventi sullo stile di vita, stanno emergendo nuove interessanti soluzioni che in casi selezionati, per lo più in soggetti a più basso rischio cardiovascolare, possono aiutare nella gestione della dislipidemia di modesta entità. In tale direzione vanno alcuni nutraceutici ipolipemizzanti, il cui ruolo è tuttavia meritevole di attento monitoraggio e riservato a quelle condizioni per cui non sia raccomandato ad oggi un intervento farmacologico o di altro tipo. Nonostante le modificazioni dello stile di vita, in molti casi questo tipo di provvedimento, sicuramente conservativo ma spesso non facile da perseguire e proseguire nel tempo, non garantisce il raggiungimento degli obiettivi terapeutici raccomandati (Tabella 7). In questi casi, nei pazienti a più alto rischio cardiovascolare ed in quelli in cui i livelli particolarmente elevati raggiunti dalla specifica frazione lipidica possano fare presumere un successo solo parziale dei provvedimenti dietetico-comportamentali o mettono il paziente a rischio im-

mediato di complicanze cliniche, si rende necessario il ricorso alla terapia farmacologica. Il paniere farmacologico ipolipemizzante è assai vasto ed in continuo arricchimento con nuove molecole. All'azione di farmaci ipocolesterolemizzanti quali statine, ezetimibe, lomitapide o ipotrigliceridemizzanti quali i fibrati (farmaci già ricordati nella precedente edizione del presente documento), si sono affiancati gli anticorpi anti-PCSK9 e si aggiungerà il prossimo impiego di nuove molecole ipocolesterolemizzanti (es. acido bempedoico, inclisiran) ed altre riservate a pazienti con gravi forme genetiche di ipercolesterolemia (es. evinacumab). Ulteriori strategie di intervento ipolipemizzante sono in fase di sperimentazione.

NUTRACEUTICI E LIPIDI

Diversi prodotti naturali (solitamente derivati alimentari) e nutraceutici (formulazioni farmaceutiche preparate da componenti di alimenti) hanno dimostrato di avere effetti favorevoli sui fattori di rischio per la malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD). In questo capitolo descriveremo brevemente il principio attivo, il meccanismo d'azione, il dosaggio ottimale, l'effetto sui lipidi circolanti e il profilo di sicurezza dei nutraceutici ipolipemizzanti più studiati^{11,102}.

Inibitori dell'assorbimento intestinale di colesterolo

Fitosteroli e stanoli

Gli steroli vegetali (o fitosteroli) sono presenti in quasi tutte le piante (in particolare in oli vegetali, nocciole, semi, legumi): principalmente sitosterolo, campesterolo e stigmasterolo. Strutturalmente simili al colesterolo, i fitosteroli riducono la colesterolemia LDL diminuendo l'assorbimento intestinale di colesterolo esogeno, formando micelle che interagiscono con la membrana intestinale^{11,102}. Queste micelle sono il substrato del trasportatore Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), che facilita il trasporto degli steroli dal lume intestinale¹⁰³.

Il consumo giornaliero di fitosteroli nella dieta comune è tra 150 e 450 mg/die. Andando da una media di 250 mg nel Nord Europa a circa 500 mg nei paesi del bacino del Mediter-

Tabella 7. Obiettivi per il colesterolo LDL.

Livello di rischio	Obiettivo (ESC/EAS) ¹¹
Basso	<116 mg/dl
Moderato	<100 mg/dl
Alto	Riduzione di almeno il 50% rispetto al basale + <70 mg/dl
Molto alto	Riduzione di almeno il 50% rispetto al basale + <55 mg/dl
Estremamente alto*	<40 mg/dl

*In questa categoria di rischio rientrano i pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica che presentano un secondo evento vascolare entro 2 anni (non necessariamente dello stesso tipo del primo evento), durante l'assunzione di terapia con statine alla massima dose tollerata.

raeano, mentre nelle diete giapponese e vegetariana il consumo è quasi doppio¹⁰³.

Una metanalisi di 41 studi clinici controllati includenti in totale 2084 pazienti ha mostrato come la supplementazione di fitosteroli porti ad una riduzione media della colesterolemia LDL di circa 13 mg/dl (-8.5%)¹⁰⁴. L'effetto ipolipemizzante dei fitosteroli è dose-dipendente e presenta un andamento proporzionale fino al raggiungimento del plateau (raggiunto alla dose di circa 3 g/die di fitosteroli, che determina una riduzione del 12% del colesterolo LDL) dovuto alla saturazione del processo di trasporto del colesterolo¹⁰⁴. Particolare attenzione va indirizzata ai pazienti affetti da sitosterolemia familiare (raro disordine autosomico recessivo caratterizzato da aumentati livelli di fitosteroli circolanti, xantomi e aterosclerosi accelerata, causato da un aumentato assorbimento intestinale e da una diminuita escrezione biliare di steroli) in cui l'uso di fitosteroli potrebbe essere controindicato¹⁰⁵.

Fibre solubili

Le fibre alimentari sono una vasta gamma di sostanze di origine vegetale caratterizzate dalla resistenza alla digestione enzimatica nel tratto gastrointestinale. Generalmente si classificano in base alla loro solubilità in fibre solubili e insolubili¹⁰⁶.

Tra i meccanismi d'azione riconosciuti efficaci relativi all'assunzione di fibre solubili si riconoscono il prolungamento del tempo di svuotamento gastrico, un aumento del senso di sazietà e un aumento dell'escrezione fecale di colesterolo e sali biliari¹⁰⁷. Le prove disponibili dimostrano costantemente un effetto di riduzione del colesterolo totale e del colesterolo LDL del β -glucano, una fibra viscosa di avena e orzo. Gli alimenti arricchiti con queste fibre o integratori inoltre sono ben tollerati¹⁰⁸. Tuttavia, il dosaggio necessario per ottenere una riduzione clinicamente rilevante dei livelli di colesterolo LDL del 3-5% varia da 3-10 g/die a seconda del tipo specifico di fibra¹⁰⁹. Nello specifico:

- β -glucani: una metanalisi di 17 studi clinici randomizzati, per un totale di 916 pazienti, ha mostrato che i β -glucani riducono la colesterolemia LDL (circa -8 mg/dl)¹¹⁰;
- psillio: una metanalisi comprendente 21 studi, su un totale di 1030 pazienti trattati con psillio e 687 con placebo, ha concluso che l'assunzione di psillio diminuisce significativamente i livelli di colesterolemia LDL (circa -11 mg/dl). L'assunzione di psillio, inoltre, ha effetti positivi su metabolismo del glucosio ed insulino-resistenza¹¹¹;
- glucomannano: contrariamente ad altre fibre, il glucomannano non si lega agli acidi biliari, ma sembra ridurre l'assorbimento di colesterolo a livello del digiuno e l'assorbimento degli acidi biliari nell'ileo, portando al miglioramento dei livelli circolanti di apolipoproteina B e colesterolo LDL. Aumenta anche l'attività della 7- α -idrossilasi, un enzima che converte il colesterolo in acidi biliari¹⁰⁷. Una recente metanalisi comprendente 14 trial clinici randomizzati che hanno arruolato 531 pazienti ha concluso che l'uso del glucomannano riduce significativamente colesterolemia LDL e trigliceridemia (rispettivamente in media di 16 e 12 mg/dl)¹¹².

Inibitori della sintesi epatica del colesterolo

Estratto di riso rosso fermentato

L'estratto di riso rosso fermentato (RRF) è un nutraceutico derivato dalla fermentazione del riso da parte di lieviti specifici (*Monascus purpureus*, *M. pilosus*, *M. floricornis* o *M.*

ruber). Durante la fermentazione, il lievito arricchisce il riso di un complesso di sostanze con importante attività ipolipemizzante, tra cui polichetidi come le monacoline, fra le quali la monacolina K è strutturalmente identica alla lovastatina. Il meccanismo d'azione ipolipemizzante del RRF è dovuto all'inibizione reversibile sull'enzima 3-idrossi-3-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA) reduttasi (enzima chiave nella sintesi endogena del colesterolo) esercitata dalle monacoline¹¹³.

L'effetto ipolipemizzante del RRF è stato confermato da diverse metanalisi di studi clinici randomizzati in doppio cieco: i risultati supportano un'importante efficacia ipocolesterolemizzante di questo estratto, non dissimile da quella delle statine di vecchia generazione a basso dosaggio¹¹⁴, con un ottimo profilo di sicurezza epatica, renale e muscolare¹¹⁵.

Un effetto ipocolesterolemizzante clinicamente rilevante (fino a una riduzione del 20%) viene riferito per preparazioni di RRF che forniscono una dose quotidiana di 3-10 mg di monacolina K¹¹.

Il RRF è stato, inoltre, studiato per valutare la sua efficacia nella riduzione del rischio cardiovascolare in pazienti anziani in prevenzione secondaria. In uno studio condotto in Cina, che ha coinvolto 66 ospedali, un totale di 4780 pazienti, con storia clinica di infarto del miocardio, sono stati randomizzati a RRF o placebo e sono stati seguiti per circa 7 anni. I pazienti trattati con RRF hanno ottenuto una riduzione del rischio relativo di malattia cardiovascolare (-31.0%, $p=0.04$), del rischio di morte per ogni causa (-31.9%, $p=0.01$), del rischio di infarto (-44.1%, $p=0.04$), necessità di bypass aortocoronarico (-48.6%, $p=0.07$) rispetto al placebo¹¹⁶.

L'assunzione di RRF è stata associata inoltre a riduzione degli indici di flogosi vascolare e della funzione endoteliale aumentando la dilatazione flusso-mediata e diminuendo la rigidità arteriosa. Dato il meccanismo d'azione non è da escludere che il RRF possa indurre mialgie (specie ai dosaggi più elevati) in pazienti realmente statino-intolleranti¹¹³.

Frazione polifenolica del bergamotto

Il bergamotto è particolarmente ricco in flavonoidi (quali neoesperidina, neoesperidina, naringina, rutina)¹¹⁷. In particolare, il 3-idrossi-3-metil-glutaril flavone, estratto dalla buccia, agisce inibendo l'enzima HMG-CoA reduttasi, riducendo la formazione di esteri del colesterolo e limitando il trasporto del colesterolo nel sangue. Naringina e rutina inibiscono l'ossidazione del colesterolo LDL e attivano l'adenosin-monofosfatasi-chinasi (AMPK). Altri dati suggeriscono che il bergamotto aumenti anche l'escrezione fecale del colesterolo, riducendone l'assorbimento intestinale e aumentando il turnover e l'escrezione degli acidi biliari¹¹⁸. Negli ultimi anni un discreto numero di studi clinici controllati hanno dimostrato che il dosaggio 500-1000 mg/die di frazione polifenolica di bergamotto (BPF) è in grado di indurre un calo significativo della colesterolemia LDL (di circa il 20%), riducendone anche il grado di ossidazione e la percentuale delle LDL piccole e dense (-35%) a favore di quelle più grandi meno aterogene (+38%). Inoltre, le BPF sarebbero in grado di ridurre i livelli di marcatori infiammatori sistemici come la proteina C-reattiva ad alta sensibilità e il fattore di necrosi tumorale- α , oltre che a marcatori di steatoepatite non alcolica¹¹⁸.

Induttori dell'escrezione di LDL

Berberina

La berberina è un alcaloide quaternario presente nelle radici, rizomi, stelo, frutti e corteccia di diverse di piante quali *Coptis*

(*C. chinensis*, *C. japonica*), *Hydrastis* (*H. canadensis*) e *Berberis* (*B. aristata*, *B. vulgaris*, *B. croatica*)¹¹⁹.

La berberina riduce la colesterolemia inibendo la proteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9) responsabile della degradazione dei recettori epatici per il colesterolo LDL. La berberina sembra anche ridurre l'assorbimento intestinale del colesterolo, aumentandone l'escrezione fecale, promuovendone il turnover epatico e la formazione di acidi biliari¹²⁰. Inoltre, attivando AMPK, la berberina è in grado di determinare l'aumento dell'ossidazione degli acidi grassi e la riduzione dell'espressione di geni lipogenici¹²¹.

Il dosaggio utilizzato varia tra 500 e 1500 mg. Un importante aspetto da considerare è la bassa biodisponibilità della berberina, minore dell'1%, per scarso assorbimento intestinale (56%), metabolismo di primo passaggio ed azione della glicoproteina P. Per queste ragioni si stanno valutando approcci alternativi per aumentare la biodisponibilità¹²².

L'effetto ipolipemizzante della berberina è stato confermato da una recente metanalisi che ha incluso 27 studi clinici controllati per un totale di 2569 partecipanti. Gli effetti ottenuti sono stati riduzioni statisticamente significative di LDL (-25 mg/dl) e trigliceridi (-35 mg/dl), oltre ad un aumento statisticamente significativo di HDL (+3 mg/dl). Questi effetti sembrano sommarsi a quelli delle statine e sono associati ad un effetto positivo sul metabolismo del glucosio e sulla pressione arteriosa. Gli effetti collaterali riscontrati sono rari, lievi, in prevalenza gastrointestinali (diarrea, stipsi, distensione addominale) e dose-correlati¹²³.

Estratti di carciofo

Il carciofo è una pianta il cui estratto è ricco in fibre solubili (inulina) e flavonoidi, tra cui luteolina e acido clorogenico che possono modulare il metabolismo lipidico¹²⁴. Oltre a ciò, gli effetti vantaggiosi del carciofo assunto con la dieta possono essere attribuiti principalmente alle sue fibre solubili. Una recente metanalisi dei dati di 9 studi comprendenti 702 soggetti ha suggerito come l'assunzione di estratti di carciofo sia in grado di favorire una riduzione significativa delle concentrazioni plasmatiche di colesterolo totale (-17.6 mg/dl, $p < 0.001$), colesterolo LDL (-14.9 mg/dl, $p = 0.011$) e trigliceridi (-9.2 mg/dl, $p = 0.011$), senza influire su quelle di colesterolo HDL¹²⁴. L'effetto sulla colesterolemia sembra proporzionale alla colesterolemia LDL basale. In aggiunta, l'assunzione di 2-3 g/die di estratto di carciofo è in grado di ridurre i valori di colesterolo LDL di 8-49 mg/dl, di colesterolo totale di 12-55 mg/dl e di trigliceridi di 11-51 mg/dl¹²⁵.

Acidi grassi omega-3 polinsaturi

Studi osservazionali indicano come il consumo di pesce e cibi vegetali ricchi di acidi grassi polinsaturi della serie omega-3 si associ a un minor rischio di morte per malattie cardio- e cerebrovascolari¹¹. Gli omega-3 sono acidi grassi con un doppio legame in posizione 3 alla fine della catena di carbonio. Le fonti naturali di omega-3 sono sia animali (pesce, krill, calamari) sia vegetali (alghe, semi di lino, noci, semi, salvia)^{125,126}.

I meccanismi con cui gli omega-3 abbassano i trigliceridi sono: (1) riduzione epatica della sintesi di VLDL, riduzione del substrato per la sintesi di nuovi trigliceridi (gli omega-3 sono falsi substrati); (2) riduzione dell'attività degli enzimi che sintetizzano trigliceridi; (3) aumento della β -ossidazione degli acidi grassi; (4) riduzione della sintesi endogena degli acidi grassi e aumento della sintesi dei fosfolipidi¹²⁷.

Una metanalisi di 47 studi clinici randomizzati che hanno incluso un totale di 16511 pazienti dislipidemicici ha verificato l'effetto di un dosaggio medio di 3.25 g/die di acido eicosapentaenoico/acido docosaesaenoico (EPA/DHA) per 24 settimane. I risultati hanno mostrato una significativa riduzione dei trigliceridi del 14%, nessun effetto collaterale di rilievo, tranne lievi sintomi gastrointestinali¹²⁸.

La dose suggerita dalla European Food Safety Authority (EFSA) per garantire la salute vascolare è di 500 mg/die di EPA/DHA, l'azione ipotrigliceridemizzante è di 2-4 g/die^{125,126}, mentre gli effetti extra cardiometabolici usualmente si osservano per dosaggi maggiori¹²⁷.

L'efficacia può essere molto variabile in funzione del contenuto di omega-3 nella dieta, del livello plasmatico, della forma farmaceutica e della fonte di estrazione degli integratori impiegati (olio di pesce, olio di Krill, esteri etilici, altri esteri, trigliceridi a media catena, ecc.). Ad esempio, acidi grassi omega-3 estratti dall'olio di Krill sembrano avere biodisponibilità (e quindi efficacia) ipotrigliceridemizzante nettamente maggiore rispetto ad altre formulazioni¹²⁹. Indipendentemente dall'effetto ipolipemizzante comunque è da ricordare che gli acidi grassi omega-3 hanno effetti sistemici positivi dose-dipendenti anche su prevenzione della morte improvvisa su base aritmica, su pressione arteriosa (aumentando la dilatazione flusso-mediata e diminuendo la rigidità arteriosa), su salute articolare, tono dell'umore e su altri aspetti della salute umana¹³⁰, quindi una loro supplementazione è raramente da considerarsi inutile.

Combinazioni di nutraceutici

Il razionale della combinazione di nutraceutici con differenti azioni ipolipemizzanti, quando associati ad uno stile di vita appropriato, possono offrire un'alternativa terapeutica al trattamento farmacologico in pazienti in prevenzione primaria con rischio cardiovascolare basso-moderato e in alcuni pazienti intolleranti alle statine¹³¹. Inoltre, possono essere associate molecole con diversi meccanismi d'azione per ottenere un effetto sinergico, agendo sull'assorbimento intestinale dei lipidi e/o sulla loro escrezione (fibre solubili, glucomannano, steroli vegetali, probiotici come il *L. plantarum* LP_{LDL}®), aumentando l'eliminazione epatica del colesterolo per via biliare (berberina, estratto di carciofo) ed inibendo l'enzima HMG-CoA reduttasi (monacoline, bergamotto)¹³¹. La combinazione precostituita più studiata e supportata da numerosi trial clinici su diverse tipologie di pazienti è quella RRF (contenente 3 mg di monacolina K) - policosanoli (10 mg) - berberina (500 mg)¹³².

Combinazioni di farmaci e nutraceutici

Le statine rappresentano il farmaco di prima scelta per il trattamento di pazienti con alti livelli di colesterolo e un rischio cardiovascolare medio-alto, tuttavia l'utilizzo di statine ad alto dosaggio è spesso responsabile di effetti collaterali che ne riducono la compliance. È possibile associare un nutraceutico al trattamento con statine per cercare di ottimizzare l'aderenza alla terapia e mitigarne gli effetti collaterali, specie quelli che non ne condividono lo stesso meccanismo d'azione (es. berberina, fitosteroli, BFP, estratto di carciofo). L'efficacia della maggior parte di queste associazioni farmaco/nutraceutico, tuttavia, è stata esaminata in un singolo studio clinico e il risultato ottenuto non è stato ancora confermato¹⁰².

Conclusioni

Alcuni nutraceutici hanno dimostrato di ridurre efficacemente colesterolemia e/o trigliceridemia. In particolare, letteratura clinica convincente esiste per integratori che contengano dosi farmacologicamente attive di riso rosso fermentato, berberina, fitosteroli ed acidi grassi polinsaturi della serie omega-3. Dati interessanti si stanno cumulando anche su estratti titolati di carciofo e BPF.

Le più recenti linee guida ESC/EAS per il trattamento delle dislipidemie indicano come la somministrazione di nutraceutici a base di RRF purificato e/o fitosteroli trovino indicazione nelle persone con elevate concentrazioni plasmatiche di colesterolo che non trovano indicazione al trattamento con statine in considerazione del loro rischio cardiovascolare globale¹¹.

IPERTRIGLICERIDEMIA E ACIDI GRASSI OMEGA-3

Gli acidi grassi omega-3 rappresentano un'importante classe di farmaci utilizzabili nella terapia delle ipertrigliceridemie. Alcune evidenze della letteratura hanno mostrato anche, in particolari situazioni clinico-sperimentali, effetti di prevenzione sui principali outcome cardiovascolari.

Biochimica

Gli acidi grassi omega-3 sono acidi grassi essenziali polinsaturi, caratterizzati per la posizione del primo doppio legame che si trova nella terza posizione a partire dall'atomo di carbonio terminale. Sono prodotti fisiologicamente presenti a livello delle membrane cellulari.

I principali acidi grassi omega-3 sono rappresentati dall'acido alfa-linolenico (ALA) (18:3), dall'EPA (20:5) e dal DHA (22:6)¹³³ (Figura 20). Non vengono prodotti dall'organismo ma devono essere assunti per via esogena, attraverso la dieta o supplementi alimentari. Gli acidi grassi come ALA possono essere trasformati in acidi grassi a catena più lunga ad opera di enzimi specifici (elongasi, desaturasi) anche se l'efficienza di tali meccanismi di conversione enzimatica sembra essere bassa.

Si trovano in natura prevalentemente in diversi tipi di pesce e prodotti marini ma anche in prodotti vegetali. L'ALA si trova prevalentemente nella frutta secca e nell'olio di lino, mentre EPA e DHA si trovano in diversi tipi di pesce (salmone, sardine, trota) e in misura minore in crostacei.

In considerazione del loro contenuto negli alimenti, per ottenere effetti biologici nell'organismo è solitamente necessario il ricorso ad integrazioni per via orale.

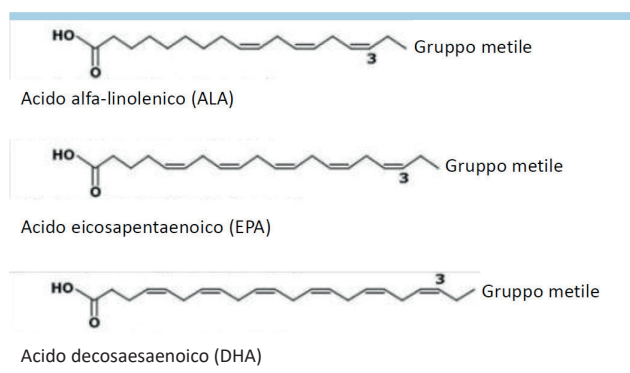


Figura 20. Struttura chimica dei principali acidi grassi omega-3.

L'assorbimento intestinale degli acidi grassi omega-3 dipende dalla forma chimica con cui vengono assunti, ma è in generale in grado di garantire una buona biodisponibilità.

Meccanismi d'azione

Gli acidi grassi omega-3 esplicano importanti effetti farmacologici, molti dei quali con potenziali effetti protettivi sul versante cardiovascolare¹³⁴. Questi includono un significativo e ben documentato effetto ipolipemizzante, soprattutto, se non esclusivamente, nei confronti dei trigliceridi. I meccanismi alla base di tale effetto ipotrigliceridemizzante comprendono una ridotta sintesi epatica di trigliceridi, verosimilmente in rapporto ad una ridotta espressione del gene SREBP 1c, che agisce come fattore di trascrizione di diversi enzimi della lipogenesi¹³⁵. Fra gli altri meccanismi, è stata descritta anche una ridotta produzione di apolipoproteina B100, la principale proteina strutturale delle VLDL. Inoltre, gli acidi grassi omega-3 riducono significativamente la lipemia dopo ingestione di un pasto grasso; considerando che le lipoproteine post-prandiali hanno importanti effetti aterogenici e trombogenici questo effetto potrebbe avere ricadute positive in termini di protezione.

La Tabella 8 illustra in modo schematico alcuni effetti cardioprotettivi degli acidi grassi omega-3.

Ipertrigliceridemia e rischio cardiovascolare

Anche se la letteratura e le linee guida internazionali concordano nell'individuare nella colesterolemia e nel colesterolo LDL il principale obiettivo di trattamento, evidenze sperimentali solide indicano come livelli elevati di trigliceridi rappresentino un importante fattore di rischio cardiovascolare¹³⁶. Anche studi di randomizzazione mendeliana hanno mostrato un'associazione fra ipertrigliceridemia ed eventi cardiovascolari, e presumibilmente anche con la mortalità totale.

I meccanismi attraverso cui l'ipertrigliceridemia può aumentare il rischio cardiovascolare sono diversi e complessi. Le particelle lipoproteiche ricche in trigliceridi possono penetrare all'interno della parete arteriosa, essere incorporate dai macrofagi e favorire la formazione di cellule schiumose, e innescare processi di infiammazione e necrosi a questo livello. Inoltre, l'ipertrigliceridemia incrementa lo scambio di componenti lipidiche fra le lipoproteine ad opera della proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo (CETP) con conseguente riduzione dei livelli circolanti di colesterolo HDL e tendenza alla formazione di LDL piccole e dense, con proprietà aterogene particolarmente marcate.

Tabella 8. Meccanismi cardioprotettivi degli acidi grassi omega-3.

Effetti sul metabolismo lipidico
Ridotta sintesi epatica di trigliceridi
Ridotta produzione epatica di apolipoproteina B
Aumento della beta-ossidazione degli acidi grassi
Riduzione della lipemia post-prandiale
Alterazioni qualitative delle HDL (aumento della sottofrazione di HDL ₂)
Proprietà antitrombotiche
Inibizione della sintesi di trombossano A ₂
Effetto su adesione e aggregazione piastrinica
Effetto di vasodilatazione mediato dalla produzione di ossido nitrico
Effetti antiaterogenici e antinfiammatori diretti
Effetti antiaritmici e membrano-stabilizzanti

Tuttavia, la maggior parte delle evidenze della letteratura ha documentato la presenza di tale associazione in soggetti a rischio cardiovascolare elevato; nella gestione del rischio cardiovascolare, le linee guida internazionali in effetti considerano il trattamento dell'ipertrigliceridemia e dei valori elevati di colesterolo non-HDL come obiettivo secondario dopo il raggiungimento di valori ottimali di colesterolo LDL, ai fini di minimizzare il cosiddetto "rischio residuo". Il ruolo dell'ipertrigliceridemia in pazienti a rischio moderato o basso, non necessariamente candidati a terapia ipocolesterolemizzante con statine, è meno ben definito. Gli stessi valori di cut-off per definire la presenza di ipertrigliceridemia non sono definiti in modo uniforme nella letteratura e da parte delle diverse società scientifiche, anche se il valore più frequentemente riportato è di 150 mg/dl (equivalente a 1.7 mmol/l).

Evidenze recenti dall'utilizzo di database amministrativi nel nostro Paese, quindi in un contesto di "vita reale", hanno mostrato che soggetti con livelli plasmatici di trigliceridemia >150 mg/dl in effetti presentano un rischio di mortalità totale e di andare incontro ad eventi cardiovascolari significativamente superiore rispetto a individui normotrigliceridemicici, anche dopo correzione per gli aspetti demografici e per la presenza di altri fattori di rischio¹³⁷. Queste differenze presentano un elevatissimo grado di significatività statistica nei pazienti con valori trigliceridemicici elevati (da 150 a 500 mg/dl), mentre nello strato di pazienti con valori ancora più elevati la significatività, per quanto presente, è di grado minore; il dato è coerente con l'acquisizione, comunemente accettata, che in forme di ipertrigliceridemia particolarmente severa le problematiche a livello pancreatico siano più rilevanti rispetto a quelle cardiovascolari.

Il dato interessante di queste osservazioni è rappresentato dal fatto che questi risultati sono stati ottenuti in una popolazione a rischio cardiovascolare relativamente basso, e quindi consentono di estendere l'importanza della trigliceridemia come predittore di eventi cardiovascolari a una fascia molto più ampia della popolazione generale.

Evidenze cliniche

I dati della letteratura sull'efficacia degli acidi grassi omega-3 in condizioni di ipertrigliceridemia sono estremamente convincenti¹³⁸. Studi condotti con diete arricchite con acidi grassi omega-3 hanno mostrato un'efficacia significativa nell'abbassare i livelli di trigliceridi totali e legati alle VLDL.

Molto più numerosi sono gli studi che hanno utilizzato una somministrazione di acidi grassi omega-3 in preparazioni farmacologiche. La maggior parte degli studi hanno utilizzato l'associazione di acido EPA e DHA sotto forma di etil esteri, al dosaggio di 2-4 g/die.

L'efficacia ipolipemizzante varia a seconda del dosaggio delle preparazioni contenenti omega-3 e dei livelli lipidici di partenza. Gli effetti più significativi possono essere ottenuti con dosaggi >3 g/die.

Studi condotti su pazienti con valori particolarmente elevati di trigliceridemia (>500 mg/dl) evidenziano un calo pari a circa il 30%; il calo è risultato ancora più consistente (circa 60%) in un singolo lavoro in cui il valore medio di ipertrigliceridemia era >900 mg/dl. Tali dati di efficacia non sono molto dissimili da quelli riportati per i derivati dell'acido fibrico (fibrati), anche se mancano evidenze di confronto diretto fra queste due categorie di farmaci.

Sperimentazioni su pazienti con alterazioni meno marcate del profilo lipidico, con valori di trigliceridemia compresi fra 150 e 500 mg/dl, hanno mostrato riduzioni di questo parametro di entità variabile, con un range dal 15% al 48%. L'ef-

fetto ipolipemizzante è stato dimostrato sia in monoterapia (calo medio della trigliceridemia del 27%) che in associazione ad altri farmaci, come le statine.

A questo proposito giova ricordare come gli acidi grassi omega-3 possano essere associati a tutte le categorie di farmaci ipolipemizzanti di uso comune, in particolare statine e fibrati, in virtù del loro profilo di tollerabilità (vedi dopo) e dell'assenza di effetti collaterali a livello muscolare.

Gli effetti sulla colesterolemia e sul colesterolo LDL al contrario sono meno ben caratterizzati e non significativi.

Al di là di tali effetti, ormai ben consolidati, sulla trigliceridemia, diversi studi hanno analizzato l'efficacia da parte degli acidi grassi omega-3 in termini di prevenzione cardiovascolare. Fin dalla fine degli anni '90 i dati estremamente stimolanti dello studio GISSI evidenziarono un significativo effetto di prevenzione cardiovascolare, in soggetti infartuati, su diversi outcome fra cui la morte improvvisa¹³⁹. La precocità di tale effetto protettivo fece ipotizzare la presenza di un effetto antiaritmico legato alle proprietà membrano-stabilizzanti degli acidi grassi omega-3.

Tale effetto protettivo non è stato confermato in modo uniforme da successivi dati della letteratura. I trial clinici controllati hanno mostrato risultati contrastanti, verosimilmente per scarsa uniformità nelle popolazioni selezionate, negli endpoint clinici e nei dosaggi utilizzati¹³⁶. Fra i trial clinici più recenti, lo studio REDUCE-IT ha mostrato effetti significativi di prevenzione cardiovascolare da parte di icosapent-etile, un derivato di EPA, in pazienti con malattia cardiovascolare o diabete associato ad altri fattori di rischio¹⁴⁰; al contrario, lo studio STRENGTH non è stato in grado di mostrare effetti protettivi di EPA e DHA in pazienti ipertrigliceridemicici ad alto rischio cardiovascolare¹⁴¹.

Una recente metanalisi della fondazione Cochrane conferma, dopo ampia revisione della letteratura, la presenza di una "lieve riduzione" degli eventi e della mortalità legati a malattia coronarica e di una riduzione dei livelli di trigliceridi, in assenza di effetti sulla mortalità totale¹⁴².

Tollerabilità e sicurezza

Tutte le preparazioni a base di acidi grassi omega-3 sono relativamente bene tollerate e si sono mostrate sicure nei trial clinici, nei quali la percentuale di sospensione del farmaco legata a reazioni avverse è stata estremamente bassa. Gli effetti collaterali più frequenti includono sintomi gastrointestinali, quali nausea, diarrea, eruttazioni e percezione gustativa di aroma sgradevole di pesce. In considerazione degli effetti antiaggreganti degli acidi grassi omega-3 si consiglia cautela nel loro utilizzo in pazienti che assumano altri farmaci antiaggreganti o anticoagulanti, anche se i risultati dei trial clinici sono relativamente rassicuranti.

L'assenza di reazioni avverse a livello muscolare rende questi farmaci particolarmente adatti all'associazione con statine o con fibrati, per un più efficace controllo dei livelli trigliceridemicici.

Aspetti normativi

Secondo la normativa vigente a livello nazionale riguardo alla rimborsabilità dei farmaci da parte del Sistema Sanitario Nazionale (note AIFA), gli acidi grassi omega-3 sono prescrivibili, da soli o in associazione, in tutte le forme di ipertrigliceridemia primitiva di tipo familiare, anche in condizioni di insufficienza renale (nota AIFA 13).

Sino al giugno 2019 la rimborsabilità degli acidi grassi omega-3 era prevista anche per pazienti con esiti di sindrome coronarica acuta (nota AIFA 94), sulla scorta dei dati di pre-

venzione cardiovascolare precedentemente accennati; successivamente tale nota è stata abolita, in considerazione delle successive evidenze cliniche apparentemente non sempre coerenti. L'indicazione per la rimborsabilità secondo la nota AIFA 13 per le ipertrigliceridemie permane pienamente valida.

Conclusioni

Gli acidi grassi omega-3 presentano un profilo di efficacia e tollerabilità che li rende uno strumento estremamente utile nel trattamento delle ipertrigliceridemie primitive.

L'effetto protettivo sugli eventi cardiovascolari è plausibile dal punto di vista biologico e fisiopatologico e verosimilmente richiederà ulteriori evidenze scientifiche al fine di caratterizzare il profilo dei pazienti che potranno beneficiare in modo ottimale di questo approccio.

È interessante ricordare che l'uso di questi prodotti è stato anche proposto per il trattamento di condizioni cliniche al di fuori dell'ambito strettamente cardiovascolare¹³³.

ACIDO BEMPEDOICO, INIBITORI DI PCSK9 E INCLISIRAN

Acido bempedoico

Nella ricerca di nuovi inibitori della sintesi del colesterolo, un enzima di particolare interesse è l'adenosin-trifosfato citrato liasi (*adenosine-triphosphate citrate lyase*, ACLY), enzima citosolico che agisce a monte rispetto all'enzima 3-idrossi-3-metil-glutaril-coenzima A reduttasi (HMG-CoA reduttasi). Il ruolo di ACLY è di catalizzare il trasferimento di due atomi di carbonio dal citrato al CoA al fine di generare acetil-CoA e acido oxalacetico¹⁴³. L'acetil-CoA è il substrato per la genesi di colesterolo e di acidi grassi nel fegato. La posizione dell'enzima ACLY di interconnessione tra la via del glucosio e la via del metabolismo lipidico (sintesi del colesterolo e degli acidi grassi), associato alle osservazioni di genetica mendeliana¹⁴⁴ che ne evidenziano un ruolo nel rischio cardiovascolare, ha reso l'enzima di particolare interesse come bersaglio farmaco-

logico. Sulla base di queste premesse, è stato sviluppato con successo l'acido bempedoico.

L'acido bempedoico è un profarmaco (ETC-1002 o acido 8-idrossi-2,2,4,14-tetrametil-pentadecandioico) assunto per via orale e coinvolto nella regolazione e modulazione del metabolismo lipidico¹⁴⁵. Per manifestare la sua azione, l'acido bempedoico richiede la sua trasformazione da profarmaco a metabolita attivo, catalizzata dall'enzima espresso a livello epatico noto come *very long-chain acyl-CoA synthetase-1* (ACSVL1). ACSVL1 non è espresso a livello muscolare^{146,147}. Ne deriva la potenziale riduzione di eventuali effetti avversi a livello muscolare. Le principali caratteristiche farmacocinetiche dell'acido bempedoico sono riassunte in Tabella 9.

L'inibizione di ACLY determina, come documentato in una serie di modelli preclinici sia *in vitro* che *in vivo*, una ridotta sintesi del colesterolo in modo selettivo a livello epatico che si traduce in un'aumentata espressione del recettore per le LDL, un'importante riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo LDL associati ad un'inibizione della progressione dell'aterosclerosi¹⁴⁸. A conferma degli effetti dell'acido bempedoico osservati in modelli sperimentali sono i dati clinici che documentano sia in monoterapia sia in combinazione con altri farmaci ipolipemizzanti, la riduzione dei livelli di colesterolo LDL, colesterolo non-HDL, apolipoproteina B e colesterolo totale nei pazienti con ipercolesterolemia o dislipidemia mista^{145,146}. La selettività dell'azione dell'acido bempedoico a livello epatico sulla sintesi endogena di colesterolo costituisce un razionale forte, anche da un punto di vista farmacologico, per la combinazione con ezetimibe, farmaco con tropismo ed effetto a livello intestinale coinvolto nell'assorbimento del colesterolo, nel controllare il bilancio omeostatico del colesterolo nell'organismo^{145,149}.

L'approvazione alla commercializzazione è avvenuta in seguito ai risultati positivi di 4 studi randomizzati di fase 3 (CLEAR Harmony, CLEAR Wisdom, CLEAR Tranquility e CLEAR Serenity), i cui dati di efficacia e sicurezza sono stati raccolti in numerose metanalisi^{145,150-152}. Per quanto riguarda l'efficacia, in pazienti

Tabella 9. Principali caratteristiche farmacocinetiche dell'acido bempedoico.

Modalità di assunzione	Orale; dose singola (180 mg) giornaliera
Effetto del cibo	Nessuno
Tmax (180 mg)	3.5h
Volume di distribuzione	18 L
Legame delle proteine plasmatiche	99%
Profarmaco	Sì
Metaboliti attivi	Sì. ETC-1002-CoA; ESP15228
Metabolismo	Glucuronidazione UGT2B7
Substrato trasportatori	OATP1B1/3, OAT2, OAT3
Via di eliminazione	Profarmaco: 5% eliminato equamente tra feci e urine Coniugati/metaboliti: 70% rene, 30% fegato
Emivita	15-24h
Clearance	11.2 ml/min
Popolazioni speciali	Nessun effetto di età, sesso ed etnia sulla farmacocinetica di AB
Interazioni farmacologiche	Aumento significativo delle concentrazioni di simvastatina >20 mg (2 volte) Nessuna inibizione/induzione dei citocromi Acido bempedoico e glucuronide sono deboli inibitori di OATP1B1/3 Acido bempedoico è un debole inibitore di OAT2, OAT3 (aumento di acido urico e creatinina)

AB, acido bempedoico; OAT2/OAT3, organic anion transporter-2/3; OATP1B1/3, organic anion-transporting polypeptide 1B1/3; Tmax, tempo necessario per raggiungere la massima concentrazione plasmatica.

con alto rischio cardiovascolare o con ipercolesterolemia familiare di tipo eterozigote o intolleranti alle statine, l'acido bempedoico, se comparato al placebo, riduce in modo significativo i livelli di colesterolemia totale, LDL e non-HDL, così come i livelli circolanti di apolipoproteina B. Nello specifico, rispetto ai valori basali, dopo 12 settimane di trattamento la colesterolemia LDL si riduce del 18% (nei pazienti ad alto rischio o con ipercolesterolemia familiare di tipo eterozigote che già assumevano una statina al dosaggio più alto) e del 28% nei pazienti intolleranti alle statine. L'efficacia ipocolesterolemizzante si mantiene costante fino a 52 settimane, rispettivamente con una riduzione della colesterolemia LDL del 13% (nei pazienti ad alto rischio) e del 22% (nei pazienti intolleranti alle statine). Per quanto riguarda i biomarcatori di rischio cardiovascolari non lipidici, la proteina C-reattiva ad alta sensibilità è diminuita significativamente di circa il 27%¹⁵³. L'associazione con ezetimibe invece riduce il colesterolo LDL del 36.2% e la proteina C-reattiva del 35.1%¹⁴⁹.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza è raccomandato di non somministrare l'acido bempedoico in associazione a una dose di simvastatina >20 mg¹⁴⁶. Infatti, l'acido bempedoico è in grado di aumentare di 2 volte l'area sotto la curva di una singola dose di simvastatina di 40 mg. Gli studi di fase 3¹⁵³⁻¹⁵⁶ hanno evidenziato un aumento dei livelli sierici di acido urico e di creatinina in pazienti sottoposti a trattamento con acido bempedoico. Tale condizione sembra essere correlata alla capacità dell'acido bempedoico di inibire debolmente la proteina-carrier *organic anion transporter-2* (OAT2)¹⁴⁶. OAT2 è una proteina-carrier presente sulla membrana baso-laterale delle cellule tubulari renali prossimali e media il trasporto Na⁺-indipendente di anioni organici/dicarbossilati¹⁵⁷. In particolare, OAT2 sembra essere in grado di mediare l'uptake di acido urico dal sangue affinché poi possa essere escreto mediante altri trasportatori nel lume dei tubuli renali¹⁵⁷. In realtà, numerosi altri sono i carrier – come URAT1, OAT1, OAT3, OAT4 and OAT1 – coinvolti nel metabolismo renale dell'acido urico, motivo per cui i livelli di acido urico sono solo modestamente aumentati in corso di terapia con acido bempedoico. Da ciò la necessità di attento monitoraggio dei livelli di uricemia e creatinemia in caso di trattamento con acido bempedoico. Gli aumentati livelli plasmatici di creatinina sierica e di acido urico osservati sono transitori e reversibili alla dismissione del trattamento con acido bempedoico¹⁴⁶. L'acido bempedoico, inoltre, può inibire debolmente OAT3 a concentrazioni clinicamente rilevanti.

In conclusione, l'acido bempedoico, grazie al suo profilo farmacologico e alle documentate evidenze cliniche, può essere utilizzato per ridurre la colesterolemia LDL in sostituzione alla statina o in aggiunta a una terapia ipolipemizzante esistente (statine e/o ezetimibe) in un ampio spettro di pazienti ad alto rischio cardiovascolare. In particolare, l'assenza nel muscolo scheletrico dell'enzima ACSVL1, responsabile dell'attivazione dell'acido bempedoico, ne favorisce il suo impiego anche nei soggetti che riportano mialgie in seguito alla terapia con statine. Infine, lo studio CLEAR Outcomes condotto su 14014 pazienti ad alto rischio cardiovascolare (NCT02993406), che terminerà nel 2022, ci permetterà di ottenere importanti informazioni sugli effetti dell'acido bempedoico su morbilità e mortalità cardiovascolare.

Anticorpi anti-PCSK9

Ad oggi, l'unico approccio di inibizione di PCSK9 approvato è l'immunoterapia passiva che utilizza anticorpi monoclonali umani anti-PCSK9 (Figura 21). Attualmente, evolocumab ed alirocumab sono gli inibitori di PCSK9 approvati e disponibili; trattati

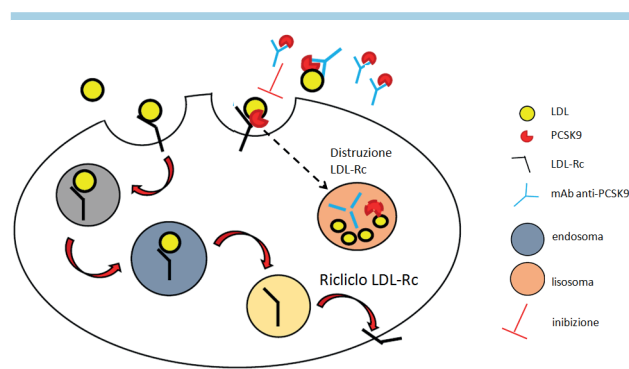


Figura 21. Il legame dell'anticorpo monoclonale (mAb) anti-PCSK9 alla molecola di PCSK9 impedisce il catabolismo del recettore delle LDL (LDL-Rc), favorendone al contempo il riciclo e l'espressione sulla superficie cellulare.

di anticorpi monoclonali ampiamente studiati in studi clinici di fase III. Evolocumab ed alirocumab sono indicati per pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote, pazienti intolleranti alle statine o con ASCVD che richiedano un ulteriore abbassamento del colesterolo LDL oltre quello ottenuto con la terapia ipocolesterolemizzante convenzionale. Evolocumab è indicato anche in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote^{158,159}. Una recente metanalisi di 35 studi randomizzati e controllati ha dimostrato che i due anticorpi monoclonali anti-PCSK9 sono in grado di produrre riduzioni del colesterolo LDL (-54.8%), del colesterolo totale (-35%) e della lipoproteina(a) (-26.5%)¹⁶⁰. Sia evolocumab che alirocumab necessitano di somministrazione sottocutanea e la loro efficacia è dose-dipendente¹⁶¹. L'impatto di evolocumab sui principali esiti cardiovascolari è stato valutato nello studio FOURIER¹⁶². Evolocumab ha ridotto il colesterolo del 59% e il rischio relativo dell'endpoint primario (composito di rivascolarizzazione coronarica, ictus, infarto miocardico, ospedalizzazione per angina instabile o morte cardiovascolare) del 15% durante un follow-up mediano di 2.2 anni. È interessante notare che evolocumab ha anche diminuito il rischio di eventi tromboembolici venosi, effetto forse in parte ascrivibile alla riduzione della lipoproteina(a). L'impatto di alirocumab sugli eventi cardiovascolari è stato valutato nello studio ODYSSEY OUTCOMES¹⁶³. Dopo 12 mesi di trattamento con alirocumab, il colesterolo LDL è stato ridotto mediamente fino a 48 mg/dl. Dopo un follow-up mediano di 2.8 anni, il rischio relativo per l'endpoint primario (composito di morte coronarica, infarto miocardico, ictus ischemico e angina instabile che richiedeva il ricovero in ospedale) è stato ridotto del 15%. Alirocumab ha ridotto i livelli di lipoproteina(a) in modo simile ad evolocumab. Una recente metanalisi sugli effetti degli anticorpi monoclonali anti-PCSK9 sui diversi endpoint, incluso il rischio di insufficienza cardiaca, infarto miocardico, ictus, eventi neurocognitivi, diabete mellito, eventi avversi gravi per tutte le cause e decessi per tutte le cause, ha mostrato che alirocumab ha ridotto il rischio di eventi avversi gravi per tutte le cause (odds ratio 0.92; intervallo di confidenza 95% 0.86-0.98)¹⁶⁴.

Le ultime linee guida ESC/EAS¹¹ suggeriscono che l'impiego di un inibitore di PCSK9:

- può essere preso in considerazione in pazienti in prevenzione primaria a rischio cardiovascolare molto alto, ma senza ipercolesterolemia familiare, quando l'obiettivo del colesterolo LDL non è raggiunto con la massima dose tollerata di statina ed ezetimibe;

- è raccomandato in prevenzione secondaria, nei pazienti a rischio cardiovascolare molto alto, ma senza ipercolesterolemia familiare, quando l'obiettivo del colesterolo LDL non è raggiunto con la massima dose tollerata di statina ed ezetimibe;
- è raccomandato nei pazienti con ipercolesterolemia familiare a rischio cardiovascolare molto alto (cioè con ASCVD o con almeno un fattore di rischio cardiovascolare maggiore), quando l'obiettivo del colesterolo LDL non è raggiunto con la massima dose tollerata di statina ed ezetimibe;
- può essere preso in considerazione in aggiunta ad ezetimibe nei pazienti intolleranti a qualunque dose di statina (anche dopo rechallenge della statina).

Inclisiran

La terapia con siRNA (*small interfering RNA*) è impiegata come approccio farmacologico per il silenziamento genico (Figura 22), che promuove la degradazione enzimatica dell'mRNA bersaglio¹⁶⁵. Inclisiran (ALN-PCS) è un N-acetilgalattosamina (GalNAc)-siRNA a doppio filamento stabilizzato progettato contro PCSK9 e formulato in una nanoparticella lipidica, con elevata specificità per le cellule epatiche¹⁶⁶. Inclisiran può essere rapidamente e specificamente assorbito dagli epatociti, garantendo a questo livello il silenziamento a lungo termine dell'espressione di PCSK9¹⁶⁷. Inclisiran è stato testato negli studi clinici come dose singola (200, 300 o 500 mg) o doppia (100, 200 o 300 mg) ad intervalli di 3 mesi. Inclisiran a dosi singole o doppie si è dimostrato capace di ridurre notevolmente i livelli plasmatici di PCSK9 (-84%) e del colesterolo LDL (-60%) in volontari sani. Tale effetto è stato osservato 2 settimane dopo la prima dose e si è mantenuto per almeno 6 mesi¹⁶⁶.

Nello studio di fase 2 ORION-1, l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di inclisiran sono state testate in pazienti ipercolesterolemici con una storia di ASCVD o ad alto rischio di ASCVD. Un mese dopo la prima iniezione, inclisiran ha ridotto i livelli di colesterolo LDL del 44.5-50.5%. A 6 mesi, le dosi singola e doppia di inclisiran hanno ridotto i livelli di colesterolo LDL rispettivamente del 27.9-41.9% e 35.5-52.6%. In particolare, la doppia somministrazione di inclisiran (300 mg per iniezione) ha ridotto i livelli di PCSK9 e colesterolo LDL rispettivamente del 69.1% e 52.6% dopo 6 mesi^{168,169}. È importante sottolineare che la riduzione del colesterolo LDL è persistita fino a 1 anno¹⁷⁰. L'analisi ad interim dei dati dello

studio ORION-3, che include pazienti trattati con inclisiran 300 mg ogni 6 mesi per un massimo di 4 anni (NCT03060577), ha dimostrato un abbassamento sostenuto del colesterolo LDL (51%), con un buon profilo di tollerabilità, nessun problema di sicurezza, così come nessuna evidenza di mialgie ed effetti avversi renali ed epatici.

Inclisiran somministrato 2 volte l'anno in pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote (studio di fase 3 ORION-9) ha mostrato un impatto significativo e prolungato sulla riduzione del colesterolo LDL (45-50%)¹⁷¹. Inoltre, in 4 pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote confermata geneticamente, inclisiran ha prodotto una riduzione media del colesterolo LDL del 30%¹⁷². L'impatto sugli endpoint cardiovascolari di inclisiran (300 mg) sono in fase di studio nel trial ORION-4 (NCT03705234), i cui risultati sono attesi per la fine del 2024.

Negli studi finora condotti con inclisiran non sono emerse evidenze di attivazione immunitaria, infiammazione e risposta anticorpale anti-farmaco, nonché alterazioni dei livelli piastrinici¹⁷³, a sostegno della sicurezza di inclisiran. Nel complesso, in attesa della commercializzazione del farmaco, la somministrazione sperimentale di inclisiran 1 o 2 volte l'anno appare sicura e ben tollerata e garantisce una riduzione significativa e protratta nel tempo del colesterolo LDL.

Take home messages

NUTRACEUTICI

- I nutraceutici possono contribuire ad abbassare i livelli di colesterolemia LDL tramite tre meccanismi d'azione: (a) steroli e stanoli vegetali, fibre (β -glucani, psillio, glucomannano) e alcuni probiotici inibiscono l'assorbimento di colesterolo a livello intestinale; (b) riso rosso fermentato, allcina e frazione polifenolica di bergamotto inibiscono la sintesi epatica del colesterolo; (c) berberina ed estratto di carciofo aumentano l'escrezione per via biliare di LDL.
- I nutraceutici possono essere combinati tra loro e con farmaci ipolipemizzanti (con meccanismi d'azione differenti) per aumentarne l'effetto o per ridurre il dosaggio di molecole mal tollerate a dose piena.
- Il profilo di sicurezza è usualmente alto e l'effetto di riduzione della colesterolemia LDL è di solito del 10-20%.
- In nessun caso l'approccio nutraceutico può sostituire quello farmacologico, quando indicato.

ACIDI GRASSI OMEGA-3

- Gli acidi grassi omega-3 hanno potenziali effetti cardioprotettivi, con azione ipolipemizzante e soprattutto ipotrigliceridemizzante.
- Tutte le preparazioni a base di acidi grassi omega-3 sono relativamente bene tollerate con possibilità di eventi avversi estremamente bassa.

ACIDO BEMPEDOICO, INIBITORI DI PCSK9 E INCLISIRAN

- L'acido bempedoico contribuisce a ridurre il colesterolo LDL in sostituzione alla statina o in aggiunta a terapia ipolipemizzante in atto in un ampio spettro di pazienti ad alto rischio cardiovascolare.
- L'impiego di inibitori di PCSK9 fornisce un valido ausilio ipocolesterolemizzante nei pazienti a maggiore rischio cardiovascolare quando non sia stato raggiunto il target di colesterolo LDL con la massima dose tollerata di statina + ezetimibe.
- Inclisiran è risultato efficace nel ridurre significativamente i livelli di colesterolo LDL.

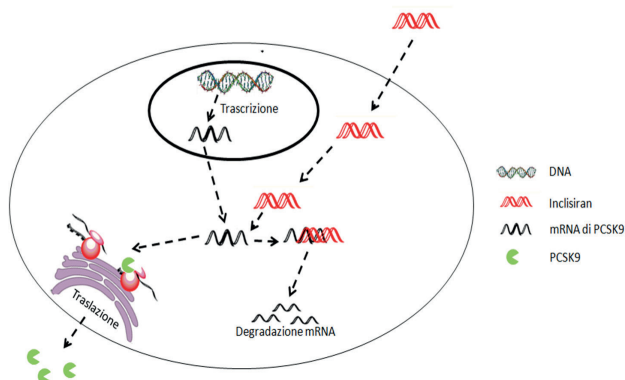


Figura 22. Inclisiran promuove la degradazione dell'mRNA di PCSK9, impedendone la traslazione e, quindi, la sintesi di PCSK9.

PARTE 2 – INTERVENTI INDIVIDUALI PER IL CONTROLLO DEI FATTORI DI RISCHIO E LA RIDUZIONE DEL RISCHIO GLOBALE INDIVIDUALE

2.5

Gestione terapeutica del diabete mellito: il monitoraggio della glicemia e nuove linee guida del diabete

Agostino Consoli¹, Saula Vigili de Kreutzenberg², Gianluca Perseghin³

¹Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento (DMSI), Università degli Studi "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara
e Center of Advanced Studies and Technologies (CAST), Chieti

²Dipartimento di Medicina – DIMED, Università degli Studi, Padova

³Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano,
e Dipartimento di Medicina e Riabilitazione, Policlinico di Monza, Monza

G Ital Cardiol 2021;22(5 Suppl 1):e39-e42

Il diabete mellito è associato ad un rischio elevato di un continuum di complicanze microvascolari e macrovascolari¹⁷⁴, strettamente connesse ad un cattivo controllo glicemico¹⁷⁵. Esse possono avere un'influenza prognostica sfavorevole generando fragilità e affliggendo la qualità di vita dei pazienti¹⁷⁶. La diagnosi precoce di queste complicanze è necessaria, perché, quando esse si manifestano pienamente con un danno d'organo, questo non è più reversibile e non sono attualmente disponibili terapie specifiche. Quindi, è chiaro che la prevenzione della loro insorgenza è di importanza vitale. Questo update prende in considerazione le novità relative a due aspetti fondamentali e in rapido sviluppo, relativi alla gestione terapeutica del paziente con diabete mellito, con notevole rilevanza sulla prevenzione delle complicanze cardiovascolari: (1) il monitoraggio del compenso glicemico, (2) la terapia farmacologica del diabete.

MONITORAGGIO DEL COMPENSO GLICEMICO

Il problema clinico: superare i limiti dell'emoglobina glicata

La determinazione dell'emoglobina glicata (HbA1c) è lo strumento clinico tradizionalmente utilizzato per stabilire il grado di compenso glicemico. La sua determinazione, però, non intercetta le fluttuazioni giornaliere della glicemia, le quali possono associarsi ad eventi acuti come l'ipoglicemia e l'iperglicemia post-prandiale, che sono associati all'insorgenza delle complicanze microvascolari e macrovascolari. La HbA1c rimane un caposaldo clinico per stabilire quale sia il grado di compenso glicemico e per stabilire il rischio di sviluppare nel lungo termine le complicanze del diabete ma (1) riflette solo la media dei livelli glicemici dei 2-3 mesi precedenti alla sua determinazione; (2) non è in grado di intercettare gli eventi ipoglicemici (l'ipoglicemia è un importante biomarcatore di rischio di eventi cardiovascolari) o iperglicemici nella quotidianità; (3) non è un parametro affidabile nei pazienti con anemia, emoglobinopatie, deficit di ferro, e durante la gravidanza; (4) non riflette le rapide fluttuazioni della glicemia quotidiana (variabilità glicemica); e (5) non produce suggerimenti su come modulare la strategia terapeutica quando i valori non siano a target¹⁷⁷. Riassumendo, a dispetto del fatto

che l'HbA1c è di estrema importanza nella gestione generale della malattia, essa non è di aiuto per una gestione personalizzata del paziente.

Tecnologia e diabete

La cosiddetta tecnologia nel diabete è un apparato di strumentazioni e di software con specifiche applicazioni, capaci di aiutare le persone diabetiche a gestire le quotidiane problematiche relative al controllo dei livelli glicemici per ottenere un controllo metabolico ottimale giorno per giorno¹⁷⁸. La tecnologia nel diabete viene classificata in due aree principali di applicazione: riprodurre il fisiologico rilascio in circolo di insulina e monitorare i livelli circolanti di glucosio in modo continuo. Quando disponibili e associati ad un'educazione strutturata del paziente al loro utilizzo, possono migliorare lo stato di salute, la qualità di vita del paziente e possono prevenire l'insorgenza delle complicanze microvascolari¹⁷⁹ e macrovascolari¹⁸⁰.

Monitoraggio continuo del glucosio

Il monitoraggio continuo del glucosio (*continuous glucose monitoring*, CGM), ottenuto in modo continuo o "real-time" (rtCGM) oppure ottenuto in modo intermittente (iCGM), è di aiuto nel superare le limitazioni sopra descritte dell'HbA1c e del monitoraggio della glicemia tradizionale ottenuto tramite la puntura del polpastrello. L'rtCGM tiene traccia in maniera uniforme delle concentrazioni di glucosio nel liquido interstiziale, generando un set di determinazioni in continuo, minuto per minuto, mentre l'iCGM, utilizzando una metodologia simile, mostra il monitoraggio in continuo solo in modo retrospettivo, quando richiesto. Sia l'rtCGM che l'iCGM permettono di controllare quale sia la quota di tempo che viene trascorso nell'intervallo glicemico desiderato (*time in range*, TIR). Solo l'rtCGM può allertare il paziente utilizzatore quando la glicemia mostri un trend verso valori ipoglicemici o iperglicemici. Con l'utilizzo dell'iCGM, questa tendenza della glicemia può essere accertata solo dopo avere fisicamente eseguito e controllato l'interrogazione del sensore glicemico¹⁷⁷.

Le linee guida più recenti¹⁷⁸ suggeriscono che insieme all'HbA1c il CGM dovrebbe essere preso in considerazione

per il controllo dell'omeostasi glicemica e per i relativi aggiustamenti terapeutici in tutti i pazienti con diabete di tipo 1 (T1D) e nei pazienti con diabete di tipo 2 (T2D) trattati in modo intensivo con insulina e che non raggiungono gli obiettivi terapeutici desiderati, specialmente in coloro che hanno frequenti episodi di ipoglicemia. Tutti i pazienti dovrebbero ricevere un addestramento sul come interpretare e quali azioni intraprendere in relazione ai loro valori glicemici indipendentemente dalla modalità di monitoraggio glicemico utilizzata. L'educazione e l'addestramento all'utilizzo del CGM dovrebbe utilizzare programmi standard che prevedano un follow-up volto a migliorare l'aderenza e a facilitare l'uso appropriato dei dati che vengono generati allo scopo di modificare le strategie terapeutiche.

La nuova metrica del monitoraggio del glucosio

L'utilizzo del CGM ha determinato lo sviluppo di numerosi nuovi indici di controllo glicemico, valutati sia nei pazienti con T1D che T2D¹⁸¹. Questa metrica dettagliata del metabolismo del glucosio (brevemente riassunta nella Tabella 10) permette di andare ben al di là della semplice determinazione dell'HbA1c e chiarisce quale sia l'importanza delle puntuali fluttuazioni del glucosio. Attualmente, l'indice più studiato e utilizzato è rappresentato dal TIR. Il TIR si riferisce al tempo che viene speso dal paziente nell'intervallo glicemico desiderato (di solito tra 3.9-10.0 mmol/l). Sono stati però già stabiliti degli obiettivi terapeutici relativi alla nuova metrica che possono essere differenti a seconda delle diverse popolazioni di pazienti (Figura 23).

Monitoraggio continuo del glucosio e complicanze vascolari

Ad oggi, cominciano ad emergere evidenze che associano il TIR alle complicanze vascolari del diabete. Il TIR è stato riportato essere associato in modo inversamente proporzionale alla prevalenza di retinopatia diabetica, alla neuropatia periferica sensitivo-motoria e alla microalbuminuria. In un'analisi post-

hoc del Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), il TIR generato dal monitoraggio glicemico ottenuto su 7 punti tramite puntura del polpastrello, è risultato essere associato allo sviluppo di retinopatia diabetica e microalbuminuria¹⁸². Più recentemente, il TIR è stato riportato essere correlato in modo inversamente proporzionale alla neuropatia periferica e alla malattia renale cronica¹⁸³, nonché alla neuropatia autonoma cardiovascolare in una popolazione di pazienti cinesi con T2D¹⁸⁴. Inoltre, il TIR è stato associato al sovrappeso per l'età gestazionale e a diversi outcome neonatali nella donna in gravidanza con T1D¹⁸⁵. Rispetto alle complicanze macrovascolari, è stato descritto che il TIR è associato allo spessore dell'intima-media in pazienti con T2D¹⁸⁶ e in modo più rilevante che il TIR si associa in modo robusto e proporzionale al rischio di morte per tutte le cause e di morte per cause cardiovascolari in una popolazione cinese di pazienti con T2D in assenza di storia pregressa di ipoglicemia ricorrente¹⁸⁷, a supporto della validità clinica del TIR come biomarcatore surrogato di complicanze nel lungo termine.

TERAPIA FARMACOLOGICA

I più recenti trial di outcome cardiovascolare

Negli ultimi anni sono apparsi in letteratura diversi nuovi trial clinici randomizzati focalizzati su outcome cardiovascolari. La maggior parte di questi studi ha stabilito la sicurezza cardiovascolare di nuovi farmaci nelle classi degli inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP4-i), degli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2-i) e agonisti del recettore del *glucagon-like peptide-1* (GLP1-RA) aggiunti alla terapia di base rispetto alla somministrazione di placebo. Rispetto al documento precedente pubblicato nel 2018, sono stati resi disponibili numerosi nuovi dati che hanno influenzato in maniera decisiva la stesura delle più recenti linee guida e hanno rimodulato il disegno dell'algoritmo di scelta terapeutica dei farmaci anti-iperlipidemici. Gli studi più recenti sono stati generati con farmaci della classe degli SGLT2-i e dei GLP1-RA, e in termini generali hanno rafforzato i risultati dei trial di outcome cardiovascolare pubblicati negli anni precedenti.

Inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2

Lo studio DECLARE-TIMI 58¹⁸⁸ ha stabilito l'effetto di dapagliflozin sul classico endpoint composito cardiovascolare (eventi cardiovascolari avversi maggiori, MACE) e ha proposto e verificato l'effetto su un endpoint composito basato sulla morte cardiovascolare e l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco in una popolazione di pazienti con T2D che si differenziava da quella selezionata negli studi precedenti con empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME) e canagliflozin (CANVAS). Infatti, nel DECLARE-TIMI 58 la proporzione di pazienti senza una storia pregressa di eventi cardiovascolari era decisamente più ampia (60%) rispetto ai trial clinici randomizzati sopracitati, esplorando l'efficacia terapeutica di questa classe di farmaci in pazienti con una compromissione cardiovascolare meno severa. Lo studio ha documentato che il trattamento non è risultato in una diversa incidenza di MACE rispetto a placebo, ma ha dimostrato una riduzione dell'altro endpoint primario, a supportare un effetto prevalente sulla riduzione dell'ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Più recentemente, l'effetto di prevenzione cardio-

Tabella 10. La metrica dell'omeostasi del glucosio utilizzando il monitoraggio continuo.

Numero di giorni di utilizzo (raccomandato 14 giorni)
Percentuale del tempo con CGM attivo (raccomandato 70%, di dati raccolti in 14 giorni)
Glicemia media
Indicatore della gestione del glucosio
Variabilità glicemica (% coefficiente di variazione) con target $\leq 36\%$ (valori inferiori, probabilmente associati a rischio più basso di ipoglicemia)
Tempo al di sopra del range: % di letture e tempo ≥ 250 mg/dl (13.9 mmol/l)
Tempo al di sopra del range: % di letture e tempo 181-250 mg/dl (10.1-13.9 mmol/l)
Tempo in range: % di letture e tempo 70-180 mg/dl (3.9-10.0 mmol/l)
Tempo al di sotto del range: % di letture e tempo 54-69 mg/dl (3.0-3.8 mmol/l)
Tempo al di sotto del range: % di letture e tempo <54 mg/dl (3.0 mmol/l)

CGM, monitoraggio continuo del glucosio.
Adattata da Battelino et al.¹⁷⁷.

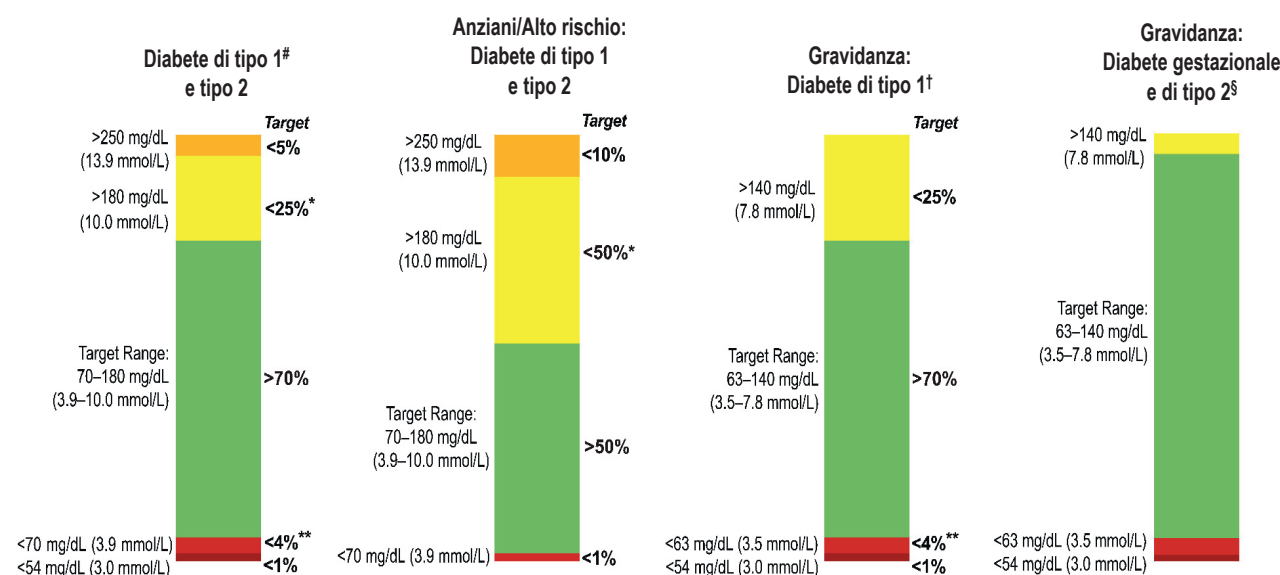


Figura 23. Obiettivi associati a parametri relativi al monitoraggio continuo del glucosio per le differenti popolazioni di pazienti diabetici.

*Per età <25 anni, se il target di emoglobina glicata è 7.5% perseguire un tempo in range di circa 60%.

†Le percentuali di tempo in range sono basate su evidenze limitate e sono necessari ulteriori studi.

§Non sono state incluse le percentuali di tempo in range perché esistono solamente pochissime evidenze in questo ambito e sono necessari ulteriori studi.

*Le percentuali sono riferite a valori >250 mg/dl (13.9 mmol/l).

**Le percentuali sono riferite a valori <54 mg/dl (3.0 mmol/l).

Adattata da Battelino et al.¹⁷⁷.

vascolare esercitato da ertugliflozin e sotagliflozin è stato esplorato rispettivamente nello studio VERTIS CV¹⁸⁹, che ha reclutato pazienti diabetici con storia pregressa di malattia cardiovascolare, e nello studio SCORED¹⁹⁰ in pazienti con malattia renale cronica stabilita (con e senza albuminuria). Nello studio VERTIS CV, ertugliflozin ha dimostrato di non essere inferiore rispetto a placebo in relazione al classico endpoint composito MACE, e successive analisi post-hoc in sottopopolazioni hanno confermato l'impatto sul rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Nello studio SCORED, sotagliflozin ha determinato un rischio inferiore rispetto al placebo del composito di morte cardiovascolare e ospedalizzazione per scompenso cardiaco e di visita urgente per scompenso cardiaco.

Agonisti del recettore del glucagon-like peptide-1

Lo studio Harmony Outcomes¹⁹¹ ha dimostrato che albiglutide è superiore al placebo nell'incidenza di MACE in pazienti con T2D e una storia pregressa di malattia cardiovascolare e in modo simile lo studio REWIND¹⁹² ha confermato lo stesso risultato. In questo caso però, a differenza degli studi precedenti con i farmaci della stessa classe, lo studio era differente perché disegnato per raggiungere un risultato di superiorità e perché la popolazione selezionata era costituita largamente da individui senza storia pregressa di malattia aterosclerotica, con una severità di malattia cardiovascolare media meno grave. Da ultimo, nello studio PIONEER-6¹⁹³ è stato osservato come la semaglutide orale, il primo farmaco a somministrazione orale della classe, è risultata non inferiore rispetto a placebo sull'endpoint cardiovascolare, e quando i dati generati dai due trial relativi a semaglutide, SUSTAIN-6 (somministra-

zione s.c.) e PIONEER-6 (somministrazione orale) sono stati analizzati in modo combinato, gli effetti cardiovascolari nelle diverse classi di rischio sono stati confermati¹⁹⁴.

Trial clinici randomizzati sullo scompenso cardiaco

L'impatto dei farmaci della classe degli SGLT2-i in pazienti con scompenso cardiaco è stato valutato per la prima volta nello studio DAPA-HF¹⁹⁵ e successivamente nello studio EMPEROR-Reduced¹⁹⁶, e in entrambi i casi in pazienti con frazione di eiezione <40%. L'endpoint primario dei due studi era simile (un composito di morte cardiovascolare o ospedalizzazione per scompenso cardiaco o peggioramento dello scompenso cardiaco) e in entrambi i casi il gruppo in trattamento (con dapagliflozin o empagliflozin vs placebo in aggiunta alla terapia raccomandata per la gestione dello scompenso cardiaco) ha documentato una più bassa incidenza dell'evento, indipendentemente dalla presenza o meno della diagnosi di diabete.

Trial clinici randomizzati sulla progressione della malattia renale cronica

Oltre agli studi generati sullo scompenso cardiaco, l'impatto degli SGLT2-i è stato verificato anche sulla progressione della malattia renale in pazienti con manifesta malattia renale (proteinuria con o senza riduzione della velocità di filtrazione glomerulare stimata) negli studi CREDENCE¹⁹⁷ e DAPA-CKD¹⁹⁸ utilizzando uno specifico endpoint renale: il composito dell'insufficienza renale terminale, o significativo peggioramento dei livelli di creatinina serica, o la morte per cause renali o cardiovascolari. Entrambi gli studi hanno evidenziato l'impatto favorevole sull'outcome renale, con-

fermando in modo netto i risultati che erano stati precedentemente generati nelle analisi post-hoc dei trial di outcome cardiovascolare.

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE: UN CONTINUUM DEL PROFILO DI RISCHIO

Le linee guida precedenti relative alla prevenzione cardiovascolare nel diabete avevano tenuto conto dei criteri di reclutamento dei trial di outcome cardiovascolare sopra descritti (inizialmente pazienti con storia pregressa di malattia aterosclerotica) e quindi avevano suggerito strategie terapeutiche sulla base del fatto che i pazienti fossero in prevenzione cardiovascolare primaria o secondaria. Non è però un evento raro che il T2D possa essere diagnosticato proprio in occasione di un evento cardiovascolare, come documentato nello studio UKPDS, che proponendosi di reclutare solo pazienti con una recente diagnosi di T2D, ha selezionato una popolazione con più del 50% di pazienti con complicanza cardiovascolare alla diagnosi¹⁹⁹. Inoltre, in alcuni studi epidemiologici osservazionali la presenza della malattia cardiovascolare alla diagnosi è stata documentata essere presente in molti pazienti con recente insorgenza di diabete²⁰⁰ e anche in condizioni di pre-diabete²⁰¹.

Seguendo quindi questo ragionamento, le linee guida più recenti suggeriscono di stratificare il rischio cardiovascolare non solo sulla storia clinica di pregressi eventi, ma di considerare attentamente la presenza di multipli fattori di rischio e la presenza di danno d'organo, nonché la durata della malattia diabetica, suggerendo una classificazione dei pazienti in categorie a rischio molto elevato, elevato e moderato indipendentemente, quindi, dalla storia pregressa di eventi^{10,202}.

IMPATTO SULL'ALGORITMO TERAPEUTICO NELLA SCELTA DELLA TERAPIA ANTI-IPERGLICEMICA

I trial clinici randomizzati sugli effetti di prevenzione cardiovascolare di SGLT2-i e GLP1-RA discussi precedentemente hanno documentato in modo robusto l'effetto di beneficio cardiovascolare di queste classi di farmaci anti-diabetici. Le più recenti linee guida internazionali hanno accolto i risultati di questi studi e sono consistenti nel raccomandare l'uso di SGLT2-i e GLP-1RA nei pazienti con rischio cardiovascolare molto elevato o elevato indipendentemente dal valore di HbA1c, dall'obiettivo di HbA1c e dall'uso attuale o meno di metformina^{10,202}. Inoltre, gli SGLT2-i, che hanno dimostrato beneficio cardiovascolare, dovrebbero costituire una scelta privilegiata nel caso di pazienti con scompenso cardiaco²⁰² e di malattia renale cronica²⁰³, in particolare se con albuminuria²⁰².

Take home messages

- La determinazione dell'emoglobina glicata è importante per stabilire il grado di compenso glicemico ma non consente una gestione personalizzata del paziente diabetico.
- Il monitoraggio continuo del glucosio ha portato allo sviluppo di nuovi indici di controllo glicemico, primo fra tutti il tempo in range, ma recenti evidenze ne hanno documentato l'associazione con complicanze vascolari del diabete.
- Nuovi studi condotti in pazienti con diabete di tipo 2 hanno ampiamente documentato il beneficio cardiovascolare conferito dagli agonisti del recettore del glucagon-like peptide-1 e dagli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2, questi ultimi dimostratisi anche efficaci nei pazienti con scompenso cardiaco e insufficienza renale cronica.

PARTE 2 – INTERVENTI INDIVIDUALI PER IL CONTROLLO DEI FATTORI DI RISCHIO E LA RIDUZIONE DEL RISCHIO GLOBALE INDIVIDUALE

2.6

La terapia antiplastrinica alla luce dei risultati dei nuovi trial

Giovambattista Desideri¹, Bianca Rocca²

¹Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli Studi, L'Aquila

²Sezione di Farmacologia, Dipartimento di Sicurezza e Bioetica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

G Ital Cardiol 2021;22(5 Suppl 1):e43-e46

Numerosi trial clinici di ampie dimensioni sull'efficacia dei farmaci antiplastrinici nella prevenzione cardiovascolare hanno dimostrato inequivocabilmente il beneficio di questi farmaci – aspirina da sola o in associazione a dipiridamolo o inibitori del recettore P2Y₁₂ (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) – nel ridurre mortalità e/o nuovi eventi cardiovascolari maggiori (ictus trombotico, infarto del miocardio, attacco ischemico transitorio, morte cardiovascolare) in prevenzione secondaria, ovvero in pazienti con pregresso evento aterotrombotico, a fronte di un rischio di sanguinamenti maggiori inferiore al beneficio. Le linee guida internazionali raccomandano (classe I) la terapia antiplastrinica singola o doppia in prevenzione secondaria²⁰⁴⁻²⁰⁸.

In prevenzione primaria recenti trial clinici pubblicati negli ultimi 3 anni hanno fornito nuove evidenze riflesse nelle linee guida successivamente pubblicate dalla Società Europea di Cardiologia (ESC)¹⁰, dall'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)²⁸ e dall'American Diabetes Association (ADA)¹⁷⁵.

Lo studio ARRIVE (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events in Patients at Moderate Risk of Cardiovascular Disease)²⁰⁹ ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di aspirina a basse dosi versus placebo in pazienti con un rischio inizialmente stimato tra il 2% ed il 3%/anno in base a tabelle di rischio americane ed europee, con esclusione dei pazienti diabetici. Tuttavia, il tasso di eventi vascolari maggiori nel gruppo placebo nel trial è stato di 0.88%/anno contro i 2.48% attesi. L'analisi *intention-to-treat* mostrava una tendenza non significativa di riduzione relativa del 15% di infarto fatale e non fatale (1.52% aspirina e 1.78% placebo, $p=0.23$), mentre l'analisi *per-treatment* giustificata dall'elevato tasso di dropout durante il trial, mostrava una riduzione relativa significativa per infarto totale (0.98% aspirina, 1.84% placebo, $p=0.001$) del 47%. Il rischio di sanguinamenti gastrointestinali totali era maggiore nel gruppo aspirina (0.97% vs 0.46% in 6 anni, hazard ratio [HR] 2.11, intervallo di confidenza [IC] 95% 1.36-3.28; $p=0.0007$) con prevalenza di eventi di grado moderato e senza differenza tra aspirina e placebo per i sanguinamenti gravi o fatali e per le emorragie endocraniche. Il tasso di eventi di ARRIVE di circa un terzo inferiori all'atteso e l'elevato tasso (30%) di dropout ne hanno considerevolmente limitato il potere statistico e, quindi, la stima del rapporto rischio/beneficio dell'aspirina in pazienti non diabetici a basso rischio. Tuttavia, il trend del beneficio di ARRIVE è coerente con la metanalisi dell'Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration in pazienti

a basso rischio cardiovascolare in prevenzione primaria, concludendo per una sostanziale neutralità del beneficio di aspirina in soggetti con rischio cardiovascolare $<1\%/anno$ ²¹⁰.

ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) è il più grande trial controllato con placebo di efficacia e sicurezza di aspirina in prevenzione primaria, condotto in 15 480 pazienti con diabete di tipo 1 e 2 di età ≥ 40 anni e senza pregressa trombosi arteriosa, con follow-up >7 anni²¹¹. Il tasso di eventi vascolari maggiori nel braccio placebo è stato 1.3%/anno. L'aspirina ha ridotto significativamente l'incidenza di infarto, ictus ischemico, attacco ischemico transitorio o morte cardiovascolare (9.6% braccio placebo, 8.5% aspirina, $p<0.01$) e le procedure di rivascolarizzazione (periferica o coronarica). Gli eventi emorragici maggiori secondo i criteri Bleeding Academic Research Consortium (BARC) classe 3-5 erano 3.2% nel braccio placebo e 4.1% nel braccio aspirina. Questa differente incidenza riguardava prevalentemente i sanguinamenti gastrointestinali, senza differenza per emorragie endo-oculari, cerebrali o fatali. Di nota, solo il 15% dei pazienti ASCEND all'arruolamento era in trattamento con gastroprotettori. Pertanto, in ASCEND, il numero di pazienti diabetici da trattare per evitare una trombosi maggiore o la morte cardiovascolare (NNT) è risultato inferiore al numero di pazienti da trattare per osservare un effetto avverso (NNH) con un rapporto NNT/NNH di 0.81. I risultati dello studio ASCEND hanno potere statistico adeguato e hanno fornito un'evidenza "forte" (livello A) in un contesto clinico rilevante, quello del paziente diabetico, a differenza dei trial precedenti che avevano prodotto evidenze limitate prevalentemente dalla mancanza di potere statistico. Sulla base di ASCEND, aspirina (75-100 mg) è stata inserita nelle recenti linee guida dell'ESC¹⁰ come raccomandazione in prevenzione primaria (classe IIb, livello A) in pazienti diabetici di tipo 1 o 2 che abbiano i seguenti criteri: evidenza di almeno un danno di organo (rene o retina) oppure tre o più fattori di rischio tradizionali, indipendentemente dalla durata di malattia oppure durata di malattia ≥ 10 anni senza danno di organo ed almeno un fattore di rischio tradizionale oppure diabete di tipo 1 da >20 anni (Tabella 11). L'uso di aspirina in prevenzione primaria è anche raccomandato nei pazienti diabetici asintomatici che però abbiano una chiara evidenza strumentale o marcatori di patologia aterosclerotica coronarica, carotidea o agli arti inferiori, indipendentemente da età, durata di malattia e altri fattori di rischio. In particolare, l'evidenza mediante imaging (ecografia o risonanza magnetica) di stenosi significative carotidee, femorali, co-

Tabella 11. Raccomandazioni sull'uso di aspirina a basse dosi in prevenzione primaria nei pazienti diabetici.

Società scientifica	Raccomandazione	Classe (livello di evidenza)
ESC (2019) ¹⁰	Nei pazienti con DM a rischio alto*/molto alto**, l'uso di aspirina (75-100 mg/die) in prevenzione primaria può essere preso in considerazione in assenza di chiare controindicazioni [§] .	IIb (A)
ESC (2019) ¹⁰	Nei pazienti con DM a rischio CV moderato***, l'uso di aspirina in prevenzione primaria non è raccomandato.	III (B)
ESC (2019) ¹⁰	Quando si usa aspirina a basse dosi, dovrebbe essere presa in considerazione l'aggiunta di inibitori della pompa protonica per prevenire i sanguinamenti gastrointestinali.	IIa (A)
ESC (2019) ²⁰⁴	L'uso di aspirina (75-100 mg/die) può essere considerato nei pazienti senza storia di IMA o rivascolarizzazione ma con evidenza di CAD conclamata alle indagini di imaging.	IIb (C)
ADA (2021) ¹⁷⁵	La terapia con aspirina (75-162 mg/die) può essere presa in considerazione in prevenzione primaria nei pazienti diabetici ad aumentato rischio CV ^{§§} , dopo approfondita discussione con il paziente sui vantaggi rispetto ad un aumento del rischio emorragico di entità comparabile.	A
USPSTF (2016) ²¹²	La USPSTF raccomanda di iniziare aspirina a basse dosi per la prevenzione primaria delle MCV e del carcinoma del colon-retto in soggetti adulti di età compresa tra 50 e 59 anni, con un rischio CV a 10 anni $\geq 10\%$, che non presentino un aumentato rischio emorragico, con un'aspettativa di vita di almeno 10 anni e che siano disposti ad assumere aspirina a basse dosi per almeno 10 anni.	B
USPSTF (2016) ²¹²	La decisione di iniziare aspirina a basse dosi per la prevenzione primaria delle MCV e del carcinoma del colon-retto in soggetti adulti di età compresa tra 60 e 69 anni con un rischio CV a 10 anni $\geq 10\%$, deve essere valutata caso per caso. Individui che non presentino un aumentato rischio emorragico, con un'aspettativa di vita di almeno 10 anni e che siano disposti ad assumere aspirina a basse dosi per almeno 10 anni hanno maggiori probabilità di beneficio. Individui che attribuiscono un valore più alto ai possibili benefici rispetto ai possibili effetti indesiderati possono scegliere di iniziare l'assunzione di aspirina a basse dosi.	C

ADA, American Diabetes Association; CAD, malattia coronarica; CV, cardiovascolare; DM, diabete mellito; ESC, Società Europea di Cardiologia; IMA, infarto miocardico acuto; MCV, malattia cardiovascolare; USPSTF, U.S. Preventive Services Task Force.

*Pazienti con DM della durata ≥ 10 anni senza evidenza di danno d'organo in associazione ad ogni altro fattore di rischio addizionale.

**Pazienti con DM ed evidenza di danno d'organo (proteinuria, danno renale definito dalla presenza di un filtrato glomerulare stimato <30 ml/min/1.73 m², retinopatia), o ≥ 3 fattori di rischio maggiori (età, ipertensione, dislipidemia, fumo, obesità), o DM di tipo 1 ad insorgenza precoce e di lunga durata (>20 anni).

***Pazienti giovani (età <35 anni con DM di tipo 1 o età <50 anni con DM di tipo 2) con una durata del DM <10 anni senza altri fattori di rischio.

§Definite come: sanguinamento gastrointestinale, ulcera peptica nei 6 mesi precedenti, malattia epatica in fase attiva, storia di allergia all'aspirina.

§§Pazienti di età ≥ 50 anni con DM ed almeno un fattore di rischio maggiore tra: storia familiare di malattia cardiovascolare aterosclerotica precoce, ipertensione, dislipidemia, fumo o insufficienza renale cronica/albuminuria.

ronariche, o un punteggio di calcio coronarico elevato o un indice caviglia-braccio ridotto (<0.9) vengono indicati come "modificatori del livello di rischio", aumentano il livello di rischio cardiovascolare e rendono il paziente eleggibile alla prevenzione primaria²¹². Questo non solo nella popolazione diabetica, ma anche in quella non diabetica²⁰⁴.

Lo studio THEMIS (Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in Diabetes Mellitus Patients Intervention Study) in pazienti diabetici senza pregresso ictus o infarto, ma con stenosi coronarica significativa ed in trattamento con aspirina (rischio stimato 2.5%/anno), ha mostrato un aumento significativo di emorragie gravi ed endocraniche associate all'aggiunta di ticagrelor a fronte di un beneficio modesto²¹³. Una recente metanalisi, che ha incluso anche dati tabulari di ASCEND, ha confermato che la riduzione assoluta del rischio cardiovascolare associata ad aspirina nei pazienti diabetici è superiore al rischio emorragico assoluto²¹⁴.

Lo studio ASPREE (Aspirin in Reducing Events in the Elderly)²¹⁵ ha reclutato 19 114 soggetti anziani di età ≥ 70 anni, senza malattie cardiovascolari sintomatiche o stenosi carotidea asintomatica $\geq 50\%$ o controindicazioni all'aspirina o fattori di rischio emorragico, randomizzati a aspirina o placebo per quasi 5 anni. Contrariamente a tutti gli endpoint squisitamente cardiovascolari dei grandi trial su qualsiasi farmaco antiplastrinico, l'obiettivo primario di

ASPREE era "il prolungamento della vita senza disabilità" (*disability-free life*) definita come composito di morte per qualsiasi causa (vascolare e non), qualsiasi demenza (vascolare e non vascolare), malattia di Alzheimer, depressione, problemi di memoria, autonomia nelle funzioni giornaliere, disabilità fisica persistente di qualsiasi origine, valutati mediante questionari standard di disabilità. Il tasso stimato di disabilità era di 4%/anno. Gli eventi aterotrombotici maggiori (infarto, ictus, morte cardiovascolare) erano invece obiettivi secondari non prespecificati. Coerentemente con il suo meccanismo d'azione antiaggregante, l'aspirina non ha avuto alcun effetto significativo sulla "vita senza disabilità". Nella sottoanalisi degli eventi cardiovascolari maggiori, nel braccio placebo l'incidenza è stata dello 0.88%/anno, identificando una popolazione anziana a basso rischio ($<1\%$ /anno). Nel braccio aspirina l'incidenza di eventi vascolari maggiori era di 0.78%/anno, corrispondente ad una riduzione relativa dell'11% (HR 0.89, IC 95% 0.77-1.03), coerente con la riduzione relativa della metanalisi dell'ATT, ma non significativa in quanto il trial non aveva potere statistico per un endpoint secondario non prespecificato. L'incidenza di emorragie maggiori nel braccio placebo è stata di 0.62%/anno e nel braccio aspirina 0.86%/anno con un aumento relativo del 38%, proporzionalmente simile ad altri studi in prevenzione primaria che hanno

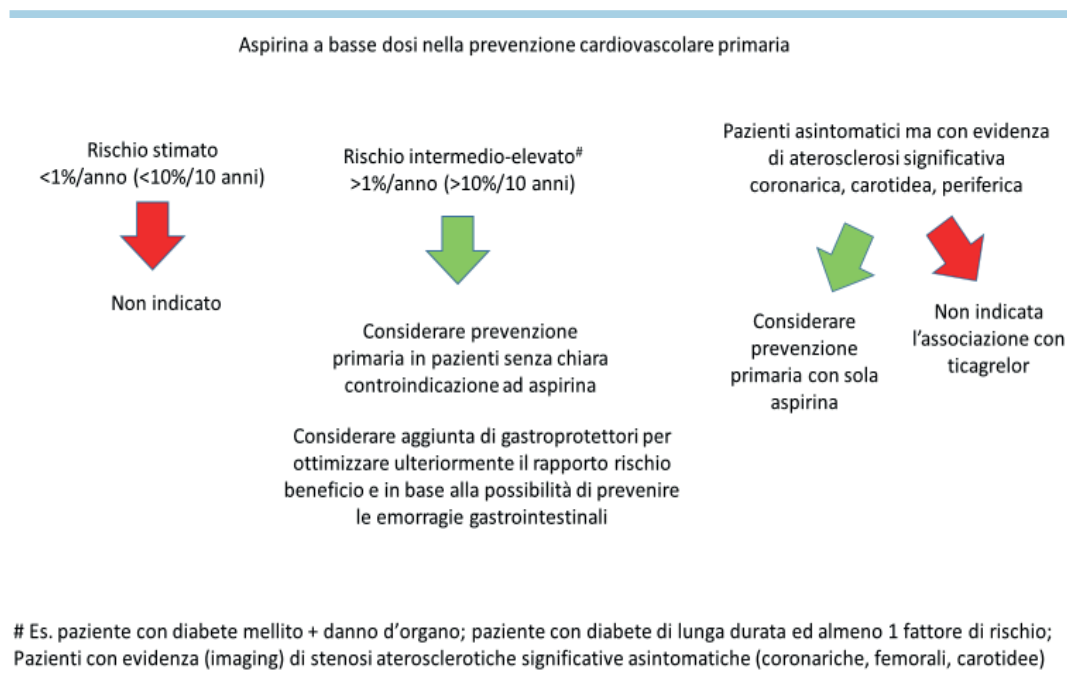


Figura 24. Aspirina a basse dosi nella prevenzione cardiovascolare primaria.

confrontato aspirina a placebo. Il beneficio assoluto in una popolazione anziana sana, prevalentemente non diabetica (solo 11% aveva diabete), a basso rischio è, quindi, controbilanciato da un aumento di eventi emorragici, essendo anche il rischio emorragico assoluto aumentato in una popolazione di anziani sani. Pertanto, le linee guida ACC/AHA nella popolazione generale raccomandano aspirina a basse dosi in prevenzione primaria in adulti di età compresa tra 40 e 70 anni che hanno un rischio aumentato di malattie cardiovascolari e non hanno un aumentato rischio di sanguinamento (classe IIb, A)²⁸.

In Italia l'aspirina a basse dosi ha indicazione approvata dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) in prevenzione cardiovascolare primaria in pazienti ad elevato rischio calcolato mediante le carte del rischio dell'Istituto Superiore di Sanità²¹⁶ che indicano il diabete come associato a rischio cardiovascolare elevato.

CONCLUSIONI

La terapia antiplastrinica è uno strumento terapeutico fondamentale di prevenzione cardiovascolare insieme ad altri presidi (controllo di colesterolo e pressione arteriosa). Come per tutti i farmaci anche per gli antiplastrinici è necessaria un'attenta valutazione del rapporto rischi/benefici²¹⁷.

In prevenzione secondaria il beneficio assoluto è decisamente superiore al rischio assoluto (NNT molto inferiore a NNH), pertanto l'uso degli antiaggreganti da soli (aspirina) o in combinazione (duplice terapia antiaggregante) è raccomandato da tutte le linee guida in pazienti che abbiano avuto un evento cardio- o cerebrovascolare di natura aterotrombotica^{10,175,204-208}. Tutte le raccomandazioni sull'aspirina in prevenzione primaria e secondaria indicano le basse dosi (75-100 mg/die), considerato l'impatto significativo che an-

che piccoli incrementi di dose sembrano avere sulle complicanze emorragiche gastroenteriche e su una apparente riduzione della protezione aterotrombotica²⁰⁹.

In prevenzione primaria l'uso di aspirina deve essere considerato nei pazienti a rischio medio-elevato/molto elevato, come i soggetti diabetici che hanno mostrato un tasso di eventi cardiovascolari maggiori >1%/anno sulla base del recente trial ASCEND²¹¹ e raccomandato nelle recenti linee guida^{10,175} (Figura 24). La sfida avviata per definire al meglio il beneficio netto dell'aspirina in prevenzione primaria è di ottenere una stima aggiornata dei livelli di rischio cardiovascolare, anche grazie ai nuovi strumenti di imaging e biomarcatori (indice caviglia-braccio, quantificazione del calcio coronarico), che possono aiutare a definire in modo più preciso il livello di rischio cardiovascolare, soprattutto nei pazienti a rischio "apparentemente" basso-moderato, anche indipendentemente dalla presenza di diabete, come raccomandato nelle recenti linee guida²⁰⁴.

In ogni caso deve essere valutato il rischio emorragico che tende a crescere con il rischio ischemico con il quale condivide i determinanti più importanti²¹⁷. I modelli di analisi proposti finora circa il rapporto rischio/beneficio attribuiscono la stessa importanza agli eventi ischemici (ictus e infarto) ed a quelli emorragici. Tuttavia, gli eventi emorragici prevalentemente a livello gastrointestinale sono spesso di modesta entità o anche se di maggiore entità, sono gestibili nella generalità dei casi²¹⁸ e prevenibili con farmaci gastroprotettori il cui uso è incoraggiato dalle linee guida per ottimizzare il rapporto rischio/beneficio della terapia antitrombotica^{175,204,207}. Inoltre, l'ictus emorragico rappresenta meno del 20% dei sanguinamenti maggiori. Pertanto, il rischio emorragico prevalentemente gastrointestinale è prevenibile e gestibile mentre un infarto o un ictus, spesso disabilitante, hanno sicuramente un impatto ed una valenza maggiore nella qualità di vita di un paziente¹⁷⁵. Coerentemente, l'ADA

sottolinea l'importanza di discutere con il paziente l'impatto di avere un ictus o un infarto miocardico vs un evento emorragico gastrointestinale che è prevenibile e in genere meno disabilitante a lungo termine¹⁷⁵. Appare, inoltre, condivisibile la posizione della U.S. Preventive Service Task Force di condividere con il paziente la decisione terapeutica²¹². In questo contesto la riduzione dell'incidenza e della mortalità per cancro, soprattutto del colon-retto, che il trattamento protratto con aspirina a basse dose parrebbe poter offrire, potrebbe essere di grande rilevanza per estendere l'indicazione del trattamento con aspirina in più ampie fasce di pazienti in prevenzione primaria^{218,219}.

Take home messages

- Trial clinici degli ultimi 3 anni hanno confermato l'efficacia della terapia antiaggregante piastrinica nella prevenzione cardiovascolare ed hanno fornito nuove evidenze nella prevenzione primaria del paziente diabetico.
- L'uso degli antiaggreganti da soli (aspirina) o in combinazione (duplice terapia antiaggregante) è raccomandato da tutte le linee guida in pazienti che abbiano avuto un evento cardiovascolare o cerebrovascolare.
- Il trattamento protratto con aspirina sembrerebbe avere esercitare un effetto chemopreventivo, in particolare del carcinoma del colon-retto, il che potrebbe estenderne l'indicazione ad un'ampia fascia di pazienti in prevenzione primaria.

PARTE 2 – INTERVENTI INDIVIDUALI PER IL CONTROLLO DEI FATTORI DI RISCHIO E LA RIDUZIONE DEL RISCHIO GLOBALE INDIVIDUALE

2.7

Ruolo dei biomarcatori nella prevenzione delle malattie cardiovascolari

Speranza Rubattu^{1,2}

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Facoltà di Medicina e Psicologia, Sapienza Università di Roma

²IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)

G Ital Cardiol 2021;22(5 Suppl 1):e47-e49

I biomarcatori sono strumenti analitici che definiscono parametri biologici, vengono misurati in modo oggettivo e sono utilizzati come indicatori di stati biologici, sia fisiologici che patologici, così come di risposta a trattamenti farmacologici. Nella maggior parte dei casi si tratta di molecole che appartengono ai sistemi di controllo delle funzioni di cellule, organi ed apparati e che si ritrovano nei liquidi biologici (sangue e urine) o nei tessuti²¹⁹. Alcuni biomarcatori costituiscono, a loro volta, dei fattori di rischio e diventano pertanto potenziali target terapeutici.

La scoperta dei biomarcatori circolanti ha introdotto un nuovo campo nella ricerca biomedica ai fini di una medicina predittiva e preventiva nel settore delle malattie cardiovascolari. Infatti, il loro utilizzo ha due principali implicazioni: la predizione dello sviluppo di malattie cardiovascolari in individui apparentemente sani della popolazione generale (prevenzione primaria) e la predizione della progressione di malattia in soggetti già affetti da una patologia cardiovascolare (prevenzione secondaria). Sulla base di un documento prodotto da una Task Force della Società Europea di Cardiologia⁶⁷, i biomarcatori possono essere introdotti nella pratica clinica se vengono soddisfatti i seguenti criteri: un biomarcatore deve predire l'outcome di interesse e deve inoltre migliorare l'accuratezza dei modelli di calcolo del rischio basati sui fattori di rischio convenzionali; il biomarcatore deve essere responsivo alle strategie di intervento atte a modificare il rischio; il metodo di misura deve essere ampiamente disponibile ed affidabile; infine, il rapporto costo-beneficio del metodo di misurazione deve risultare favorevole (Tabella 12). A tutt'oggi, sono ancora pochi i biomarcatori che rispettano questi parametri.

Tabella 12. Proprietà dei biomarcatori.

- | |
|---|
| • Accuratezza |
| • Riproducibilità |
| • Basso costo della metodica di misurazione |
| • Capacità di migliorare l'accuratezza dei modelli di calcolo del rischio basati sui fattori di rischio convenzionali |
| • Modificabile con le strategie di intervento atte a modificare il rischio cardiovascolare |
| • Capacità di contribuire alle decisioni cliniche sulla gestione della malattia |

Tra i numerosi biomarcatori circolanti identificati nel corso degli ultimi anni emergono quelli cardiaci specifici (troponine, peptidi natriuretici) e cardiaci non specifici (latticodeidrogenasi, creatinichinasi, transaminasi, mioglobina, ST2, galectina-3, microRNA, ecc.) (Tabella 13). Per certo, è stato definito il ruolo del complesso della troponina cardiaca (cTn), che include tre subunità (T, I, C), nella predizione di eventi cardiovascolari²²⁰. La recente introduzione di un sistema di dosaggio altamente sensibile (hs-cTn) consente di determinare bassissime concentrazioni della proteina circolante aumentandone il potere diagnostico e predittivo. Il peptide natriuretico di tipo B (BNP), prodotto dai miociti ventricolari in risposta allo stress di parete, utilizzato per la diagnosi ed il monitoraggio nei pazienti con scompenso cardiaco, rappresenta un biomarcatore cardiaco specifico, molto sensibile ed accurato²²¹. La forma amino-terminale (NT-proBNP) è quella più stabile nel circolo e pertanto la più utilizzata nella pratica clinica.

Tabella 13. Biomarcatori utili in prevenzione primaria.

Marcatori noti
hs-cTn
BNP, NT-proBNP, MR-proANP
hs-PCR
Livelli di colesterolo: C-LDL, C-non-HDL, apoB, Lp(a)
Parametri di funzione renale: albuminuria, proteinuria, cistatina-C, filtrazione glomerulare
Marcatori in corso di studio
ST2, galectina-3
ROS, acido urico, ADMA
TNFα, VCAM, ICAM, PECAM-1
MicroRNA
Molecole identificate con approccio trascrittomico e proteomico

ADMA, dimetilarginina asimmetrica; apoB, apolipoproteina B; BNP, peptide natriuretico di tipo B; C-non-HDL, colesterolo non-HDL; C-LDL, colesterolo LDL; hs-cTn, troponina cardiaca ad alta sensibilità; hs-PCR, proteina C-reattiva ad alta sensibilità; ICAM, molecola di adesione intercellulare; Lp(a), lipoproteina(a); MR-proANP, frammento medio-regionale del propeptide natriuretico atriale; PECAM-1, molecola di adesione cellulare piastrinica-endoteliale di tipo 1; NT-proBNP, frammento N-terminale del pro-peptide natriuretico di tipo B; ROS, specie reattive dell'ossigeno; TNFα, fattore di necrosi tumorale alfa; VCAM, molecola di adesione cellulare vascolare.

Tra i biomarcatori cardiaci non specifici, ST2 appartiene alla famiglia del recettore per l'interleuchina-1. Numerosi studi hanno evidenziato il suo ruolo di biomarcatore soprattutto nella predizione di eventi in soggetti con sindrome coronarica acuta e con scompenso cardiaco acuto e cronico²²². La galectina-3 appartiene alla famiglia delle galectine ed è associata ai processi di infiammazione, immunità e tumorigenicità²²³. Tuttavia, al contrario di cTn e di NT-proBNP, non ci sono ancora i presupposti per l'introduzione di ST2 e di galectina-3 nella pratica clinica.

Al gruppo dei classici biomarcatori cardiovascolari appartengono anche la proteina C-reattiva (PCR), una molecola strettamente correlata all'infiammazione, all'aterosclerosi, al rischio cardiovascolare²²⁴, e il D-dimero, un marcatore di trombosi e di mortalità per cause cardiovascolari²²⁵. Inoltre, vengono attualmente indagati altri potenziali marcatori di stress ossidativo e di infiammazione elencati in Tabella 13.

L'obiettivo delle ricerche più avanzate ed attualmente in corso di sviluppo, basate su approcci di trascrittomica e di proteomica, è quello di identificare nuovi biomarcatori che siano in grado di segnalare, mediante la caratterizzazione di geni diversamente espressi (trascrittomica) e di proteine diversamente regolate (proteomica), stadi molto iniziali di malattia (biomarcatori precoci). In questo ambito si ricorre all'analisi di liquidi biologici e di tessuti. In particolare, il vantaggio dell'approccio "omico" consiste nel caratterizzare contemporaneamente numerose molecole interconnesse tra di loro allo scopo di realizzare specifiche funzioni fisiologiche, suscettibili di possibili modifiche durante stati di malattia²²⁶. Un cenno particolare va fatto ai microRNA che sono brevi sequenze di oligonucleotidi non codificanti con la funzione di silenziare RNA messaggero e quindi impedirne la trascrizione in proteina. In questo modo, essi regolano funzioni critiche all'interno della cellula. Una diversa espressione di un microRNA può segnalare stati patologici. In particolare, alcuni microRNA sono prodotti esclusivamente dal miocardio e pertanto si comportano come la cTn in presenza di danno cardiaco²²⁷. Numerosi microRNA sono stati coinvolti nelle malattie cardiovascolari, inclusa la cardiopatia ischemica. Inoltre, iniziali evidenze sottolineano un loro possibile ruolo predittore di malattia coronarica anche nella popolazione generale²²⁷. Tuttavia, la loro determinazione è attualmente limitata dai bassi livelli circolanti.

PREDIZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NELLA POPOLAZIONE GENERALE

Ad oggi il ruolo predittivo per malattie cardiovascolari dei biomarcatori circolanti è stato indagato in numerose coorti di popolazione generale appartenenti a diversi paesi del mondo. I dati più significativi sono stati ottenuti nella popolazione nordamericana di Framingham (Framingham Heart Study) a favore del livello di BNP e del fattore natriuretico atriale (ANP)²²⁸, ed in coorti europee a supporto del ruolo predittivo di NT-proBNP, PCR e hs-cTn (European MORGAM studies)²²⁹. Una metanalisi, che ha incluso 40 popolazioni generali provenienti da tutto il mondo (Natriuretic Peptides Studies Collaboration, NPSC), ha confermato il ruolo del livello di NT-proBNP nei confronti dello sviluppo di cardiopatia ischemica, ictus, scompenso cardiaco in soggetti esenti da malattie cardiovascolari al momento dell'arruolamento²³⁰. L'aggiunta di NT-proBNP ai fattori di rischio convenzionali ha migliorato la predizione degli eventi rispetto al livello di PCR e al valore di colesterolo HDL²³⁰. Un supporto indiretto a favore del ruolo predittivo di NT-proBNP proviene dalla recente evidenza che, tra alcuni biomarcatori, solo i bassi livelli di NT-proBNP sono risultati significativamente associati alla longevità in una popolazione di ultracentenari del Giappone. Inoltre, il dosaggio del frammento medio-regionale di NT-proANP (MR-proANP) ha proprietà predittive simili a quelle di NT-proBNP (Tabella 14).

Il ruolo predittivo di hs-cTn nei confronti di eventi cardiovascolari e della mortalità da cause cardiovascolari è stato dimostrato inizialmente nello studio BiomarcARE, che ha incluso 30 popolazioni generali europee²³¹, e successivamente confermato in altre casistiche europee: HUNT (Nord-Trøndelag Health Study), ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), SFHS (Scottish Family Health Study)^{232,233}. Una metanalisi che ha incluso 28 coorti (oltre 154 000 soggetti) ha mostrato che soggetti con la concentrazione più alta di hs-cTn avevano un rischio aumentato del 43% per eventi cardiovascolari maggiori ed un rischio aumentato del 67% per malattia cardiovascolare fatale²³⁴. Nonostante le evidenze significative a favore del ruolo predittivo della troponina, così come del BNP, restano ancora molte incertezze sul vantaggio effettivo correlato alla loro introduzione nella pratica clinica ai fini della prevenzione primaria. Per il momento, in merito alla hs-cTn, ci si limita a consigliare l'utilizzo nella gestione della terapia in soggetti con rischio intermedio calcolato

Tabella 14. Valore predittivo dei principali biomarcatori.

Biomarcatore	Condizione clinica	Valore predittivo	Disponibilità	Costo
NT-proBNP	SC/dispnea, rischio CV	+++	+++	++
MR-proANP	SC/dispnea, rischio CV	+++	+	+++
hs-cTn	SC, SCA	+++	+++	+++
hsCRP	SCA, rischio CV	+	+++	++
Lp(a)	SCA, rischio CV	+++	++	+++
GFR	rischio CV	++	+++	+++

cTn, troponina cardiaca; CV, cardiovascolare; GFR, velocità di filtrazione glomerulare; Lp(a), lipoproteina(a); MR-proANP, frammento medio-regionale del propeptide natriuretico atriale; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; PCR, proteina C-reattiva; SC, scompenso cardiaco; SCA, sindrome coronarica acuta.
+, valore basso; ++, valore medio; +++, valore elevato.

sulla base del punteggio ottenuto con il modello di calcolo del rischio europeo Systematic COronary Risk Estimation (SCORE)²³⁵.

Una categoria di individui esposti ad un elevato rischio cardiovascolare è quella dei portatori di fattori di rischio convenzionali. Al riguardo, sono da segnalare due trial di prevenzione primaria condotti con statine verso placebo. Lo studio WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) ha arruolato soggetti con dislipidemia e ha mostrato che elevate concentrazioni di hs-cTn, associate al rischio di eventi cardiovascolari, venivano modificate dalla somministrazione di pravastatina con un conseguente miglioramento dell'outcome cardiovascolare²³⁶.

Take home messages

- I livelli circolanti dei biomarcatori sono altamente predittivi della possibilità di sviluppare malattie cardio- e cerebrovascolari.
- La determinazione dei livelli di peptidi natriuretici (BNP, NT-proBNP, MR-proANP) e hs-cTn, in aggiunta all'analisi dei fattori di rischio convenzionali, aumenta il potere predittivo di eventi cardiovascolari.
- Alcune frazioni del colesterolo circolante hanno rivelato un ruolo predittivo per eventi cardiovascolari, tra queste colesterolo non-HDL, apolipoproteina B, lipoproteina(a) e vengono considerate superiori in alcuni studi al colesterolo LDL.
- Alcuni parametri di funzionalità renale (es. albuminuria, proteinuria, cistatina-C, velocità di filtrazione glomerulare e presenza di insufficienza renale cronica) sono predittivi di aumentato rischio cardiovascolare.

PARTE 2 – INTERVENTI INDIVIDUALI PER IL CONTROLLO DEI FATTORI DI RISCHIO E LA RIDUZIONE DEL RISCHIO GLOBALE INDIVIDUALE

2.8

Interventi su sovrappeso e obesità

Alessio Basolo¹, Carlo Rotella², Guido Salvetti¹

¹U.O. Endocrinologia 1, Centro Obesità e Lipodistrofie, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa
²Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche "Mario Serio", Università degli Studi, Firenze

G Ital Cardiol 2021;22(5 Suppl 1):e50-e51

Il sovrappeso/obesità è una condizione cronica caratterizzata da un eccessivo peso corporeo per accumulo di tessuto adiposo in misura tale da influire negativamente sullo stato di salute. Per la sua definizione viene ancora oggi utilizzato il calcolo dell'indice di massa corporea (IMC) che deriva dal rapporto fra il peso espresso in chilogrammi e l'altezza espressa in metri al quadrato (Tabella 15). Questo indice non consente di distinguere il contributo dato dalla massa grassa e dalla massa magra (muscolare ed ossea) e non tiene conto della distribuzione del tessuto adiposo. In particolare, l'IMC non è sufficiente per individuare le diverse complicanze del soggetto affetto da obesità che dipendono solo in parte dall'eccesso di massa adiposa e più in larga misura dalla sua localizzazione²³⁷.

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

In relazione alla necessità di personalizzare il trattamento del paziente, la Società Italiana dell'Obesità (SIO) ha elaborato un algoritmo di cura (Figura 25), che mette a disposizione del clinico uno strumento utile per l'inquadramento diagnostico e terapeutico del paziente affetto da obesità²³⁸. Tale algoritmo è stato sviluppato considerando l'età e il grado di obesità espresso sia con l'IMC che in relazione al sistema di stadiazione Edmonton Obesity Staging System (EOSS), che comprende 5 stadi a gravità crescente che tengono conto non solo del grado di obesità ma in particolare delle patologie ad essa associate²³⁹.

Per quanto riguarda la chirurgia bariatrica, al momento non esistono novità, rispetto al documento del 2018, per quel che riguarda le indicazioni all'intervento. Le linee guida adot-

tate dalla Società Italiana di Chirurgia Bariatrica (SICOB) sono quelle sostanzialmente adottate a livello internazionale²⁴⁰ e comprendono le indicazioni, la valutazione e la preparazione preoperatoria del paziente affetto da obesità, la scelta dell'intervento, il trattamento perioperatorio e l'impostazione e la condotta del follow-up²⁴¹.

Per quanto riguarda la terapia farmacologica dell'obesità non vi sono novità riguardo alle indicazioni terapeutiche. In associazione alle modificazioni dello stile di vita, il trattamento farmacologico è indicato in soggetti con IMC >30 kg/m² anche in assenza fattori di rischio o malattie concomitanti e in quelli con IMC >27 kg/m² in presenza di fattori di rischio (ipertensione arteriosa, dislipidemia, cardiopatia ischemica, diabete mellito di tipo 2 o sindrome delle apnee ostruttive del sonno).

I farmaci approvati per la il trattamento del paziente con obesità in commercio in Europa sono: orlistat 120 mg, liraglutide 3.0 mg e l'associazione naltrexone/bupropione, i cui effetti sul calo ponderale e miglioramento delle comorbidità sono stati descritti nel precedente documento del 2018²¹⁷.

La prima novità riguarda la riclassificazione di liraglutide 3.0 mg come medicinale soggetto a ricetta medica (ricetta ripetibile), di libera prescrizione e quindi non più riservata solo ad alcuni specialisti medici (Gazzetta Ufficiale n. 317 del 22-12-2020).

Ulteriori novità riguardano la sperimentazione di nuove molecole che, appena terminati gli studi per determinarne l'efficacia e la sicurezza, potranno essere approvate per il trattamento del paziente affetto da obesità. La novità principale riguarda l'utilizzo di un analogo del *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), la semaglutide, già approvato per la cura del diabete mellito di tipo 2 alla posologia di 0.5-1.0 mg in unica somministrazione settimanale. Semaglutide è chimicamente simile al GLP-1, con una somiglianza del 94%. Le uniche differenze sono due sostituzioni di amminoacidi nelle posizioni 8 e 34, dove alanina e lisina sono sostituite rispettivamente da acido 2-amminoisobutirrico e arginina. La sua emivita nel sangue è di circa 7 giorni (165-184h), quindi è sufficiente un'unica somministrazione alla settimana.

Gli studi di fase 3 hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza di semaglutide rispetto al placebo nel paziente diabetico²⁴² ed anche la protezione cardiovascolare di questa posologia del farmaco²⁴³.

Nel paziente non diabetico affetto da sovrappeso/obesità, semaglutide è stata sperimentata in uno studio di fase 2²⁴⁴ con lo scopo di valutare il calo ponderale a diversa posologia di utilizzo. Come nel caso di liraglutide, la posologia di semaglutide deve essere somministrata a dosi crescenti con incremento progressivo. La dose massima da utilizzare nel paziente affetto da obesità è stata individuata in 2.4 mg, con unica

Tabella 15. Categorie di indice di massa corporea (IMC).

Categoria	IMC (kg/m ²)
Sottopeso	<19.9
Normopeso	20-24.9
Sovrappeso	25-29.9
Obesità di grado 1	30-34.9
Obesità di grado 2	35-39.9
Obesità di grado 3	≥40

EOSS	BMI < 30	BMI 30-35	BMI 35-40	BMI >40	Age (years)
STAGE 0					> 60
					< 60
STAGE 1				S	> 60
					< 60
STAGE 2				S	> 60
					< 60
STAGE 3			S	S	> 60
					< 60
STAGE 4					> 60
		S	S	S	< 60

lifestyle intervention

pharmacological therapy
(In patients with T2DM, is indicated the use of antidiabetic medications that have additional actions to promote weight loss, such as GLP-1 analogs).

bariatric surgery

rehabilitation (physical, neurological, cardiopulmonary, psychiatric)

S surgery to be considered in selected cases with favorable risk/benefit profile

Figura 25. Algoritmo per il trattamento dei pazienti in sovrappeso od obesi elaborato dalla Società Italiana dell'Obesità. Riprodotta con permesso da Santini et al.²³⁸.

somministrazione settimanale. Per determinare l'efficacia e la sicurezza di semaglutide, nel paziente non diabetico, sono già stati condotti studi di fase 3. Quelli già pubblicati^{245,246} mostrano un calo ponderale, dopo 68 settimane di trattamento, maggiore nei pazienti trattati con semaglutide 2.4 (-14.8 e -16% del peso iniziale, rispettivamente) rispetto al placebo (-2.4% e -5.7% del peso iniziale, rispettivamente). Oltre che in termini di calo ponderale, il farmaco si è dimostrato efficace nel ridurre le comorbidità obesità-correlate ed è stato sostanzialmente ben tollerato nel periodo di trattamento. Gli effetti indesiderati, come nel caso di liraglutide, sono più frequentemente riconducibili a disturbi gastrointestinali.

Attualmente è in corso lo studio di fase 3 (studio SELECT, NCT03574597) per dimostrare la sicurezza in termini di protezione cardiovascolare di semaglutide 2.4 mg, in prevenzione secondaria, nel paziente non diabetico affetto da obesità.

Take home messages

- La piramide di trattamento del sovrappeso/obesità vede alla base le modificazioni dello stile di vita. In relazione alla necessità di personalizzare il trattamento ad ogni singolo paziente, la Società Italiana dell'Obesità (SIO) ha elaborato un algoritmo di cura.
- I farmaci attualmente disponibili in Italia con indicazione per la cura dell'obesità sono: orlistat 120 mg, liraglutide 3.0 mg e l'associazione fissa naltrexone/bupropione.
- La novità principale riguarda la sperimentazione in fase avanzata, nel paziente non diabetico affetto da obesità, di un analogo del glucagon-like peptide-1 a somministrazione settimanale, la semaglutide, già approvato ed in commercio per la cura del diabete mellito di tipo 2.
- Qualora questi presidi non producano risultati soddisfacenti e nei casi più gravi, deve essere presa in considerazione la chirurgia bariatrica.

**PARTE 2 – INTERVENTI INDIVIDUALI PER IL CONTROLLO DEI FATTORI DI RISCHIO
E LA RIDUZIONE DEL RISCHIO GLOBALE INDIVIDUALE**

2.9

Gestione e prescrizione dell'attività fisica/training fisico

Andrea Passantino¹, Caterina Oriana Aragona², Andrea Bianco³

¹Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Istituto di Bari

²AOU Policlinico "G. Martino", Messina

³U.O. Cardioreabilitazione, ARNAS G. Brotzu, Cagliari

G Ital Cardiol 2021;22(5 Suppl 1):e52-e53

È noto da tempo che una regolare attività fisica è associata a significativi benefici in termini di salute: l'esercizio fisico è associato ad una riduzione dei rischi di patologie cardiovascolari, di tumore della mammella e del colon, di diabete mellito, sovrappeso, obesità ed ipertensione. Praticare regolare esercizio fisico riduce il rischio di sviluppare depressione e migliora la percezione di benessere. Non esiste fascia della popolazione per la quale non sia benefico praticare esercizio fisico. Infatti le linee guida più recenti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sono indirizzate anche a bambini, anziani, donne in gravidanza o in fase post-partum, soggetti con patologie croniche e con differenti tipologie di disabilità²⁴⁷.

Nonostante i benefici del regolare esercizio fisico siano ben noti sin dagli anni '50, esistono evidenze che il 31% della popolazione mondiale non pratica sufficiente attività fisica; nel 2009 la prevalenza globale di inattività era stimata al 17%^{248,249}. Ad oggi la sedentarietà è considerata la quarta causa di mortalità nel mondo; i livelli di attività fisica media di una popolazione si riducono parallelamente con i miglioramenti economici della nazione di appartenenza. Infine, esistono categorie particolarmente svantaggiate come le donne, gli anziani, i pazienti cronici ed i portatori di disabilità. In questi sottogruppi la prevalenza di inattività fisica è particolarmente elevata.

Le attuali linee guida dell'OMS raccomandano per soggetti adulti con età compresa tra 18 e 65 anni 150 min/settimana di attività moderata-intensa (3-6 MET) o 74 min di attività intensa (>6 MET). Nella Tabella 16 sono riportati i MET per specifiche attività²⁵⁰. Il livello di attività fisica proposto dall'OMS è stato associato ad una riduzione di mortalità del 20-32%.

Soggetti più anziani devono svolgere la stessa quantità di attività, aggiungendo però attività di rafforzamento muscolare, necessarie per ridurre il rischio di cadute.

È importante ricordare che per attività fisica l'OMS intende sia attività ricreative (passeggiate, andare in bicicletta, altri sport), sia attività legate al lavoro, anche domestico. Tutte le forme di attività fisica conferiscono un beneficio se praticate con sufficiente intensità e frequenza. L'OMS ha proposto un piano globale di azione per promuovere l'esercizio fisico globalmente nel periodo 2018-2030. Il piano prevede interventi a livello individuale ed a livello di popolazione. La strategia dell'OMS si declina attraverso quattro obiettivi: creare una società attiva; creare ambienti attivi; creare persone attive; creare un sistema attivo²⁵¹.

COME PRESCRIVERE L'ATTIVITÀ FISICA: RUOLO DEL COUNSELING

Indurre una persona sedentaria ad incrementare il proprio livello di attività fisica richiede un puntuale e paziente intervento di counseling. Devono essere spiegati al paziente i benefici dell'attività fisica; attraverso un'attenta anamnesi bisogna comprendere eventuali barriere alla pratica, cercare di comprendere in base alle abitudini del soggetto ed alle sue caratteristiche, quale è il miglior modo per aumentare il livello di esercizio fisico, avviare un piano di monitoraggio di aderenza alla prescrizione.

L'OMS non pone differenze tra esercizio fisico regolare ed altre attività, pertanto è possibile incrementare l'attività fisica seguendo due percorsi: da una parte incoraggiare l'attività fisica globale svolta nel corso della giornata, mettendo in atto comportamenti appropriati (es. utilizzare le scale al posto dell'ascensore, ridurre il ricorso all'automobile, fare passeggiate in alternativa al guardare la televisione, ecc.). Inoltre, si può prescrivere un programma regolare di esercizio fisico indicando l'intensità, la durata e la frequenza dell'esercizio.

Nella prescrizione dell'esercizio fisico bisogna naturalmente tener conto delle caratteristiche dell'individuo e delle sue preferenze. Maggiore è il gradimento dell'attività prescritta, maggiore sarà la compliance alle indicazioni. La prescrizione dell'esercizio fisico deve tener presente il grado di fitness di partenza del singolo individuo. Nella Tabella 17 sono indicati gli step del counseling per attività fisica.

QUAL È IL MINIMO LIVELLO DI ESERCIZIO FISICO RICHIESTO PER OTTENERE UN BENEFICIO? (POCO È MEGLIO DI NIENTE?)

Diversi studi hanno dimostrato che anche livelli di attività fisica inferiore a quelli indicati dall'OMS possono portare un significativo beneficio.

Tabella 16. Spesa energetica per specifiche attività.

Attività	METs
Camminare (5-6 km/h)	4.1
Giardinaggio	4.3
Bicicletta (andatura lenta)	4.0
Lavoro domestico	2-4
Lavoro d'ufficio	1.2
Corsa amatoriale	9.5

Tabella 17. Step del counseling per attività fisica.

Fasi del counseling	
1	Individuare i pazienti sedentari attraverso semplici domande
2	Sensibilizzare il soggetto spiegando vantaggi dell'attività fisica regolare
3	Indicare la tipologia di attività più adatta in base alle caratteristiche (anche cliniche)
4	Identificare barriere allo svolgimento di attività fisica, proponendo soluzioni
5	Valutare fattori di rischio, escludere controindicazioni relative o assolute e identificare i soggetti da inviare verso una valutazione specialistica

In uno studio condotto su circa 400 000 abitanti di Taiwan, i soggetti inclusi nel gruppo con basso livello di attività fisica, che si esercitavano per una media di 92 min a settimana, avevano un rischio di mortalità da tutte le cause minore del 14%, e un'aspettativa di vita di 3 anni maggiore rispetto ai soggetti sedentari²⁵². Ogni 15 min addizionali di esercizio quotidiano riducevano la mortalità da tutte le cause del 4%. Questi benefici si estendevano a tutti i gruppi di età, ad entrambi i sessi ed al soggetto con fattori di rischio cardiovascolare.

In un altro studio, un'attività moderata di 200-600 kcal/settimana è stata associata ad una riduzione del rischio di coronaropatia del 27%²⁵³.

Lee et al.²⁵⁴ hanno dimostrato che una corsa di soli 5-10 min (da 0.1 a 7.5 MET-h/settimana) al giorno era associata ad una ridotta mortalità da tutte le cause e una minore incidenza di patologie cardiovascolari (45%) e potrebbe aggiungere 3 anni di aspettativa di vita.

In definitiva anche una minima attività fisica conferisce benefici di salute ed una riduzione del rischio relativo di eventi avversi rispetto ad una popolazione di soggetti sedentari.

ESISTE UN LIMITE SUPERIORE PER INTENSITÀ DI ESERCIZIO?

È ancora dibattuta in letteratura la questione se tra intensità di esercizio e benefici di salute esiste una relazione curvilinea, ad U o a J invertita. Infatti, alcuni studi hanno identificato un limite di intensità di esercizio, oltre il quale il beneficio non aumenta, raggiungendo un plateau, o persino si riduce²⁵⁵⁻²⁵⁸.

Nel complesso si ritiene che il massimo beneficio dovrebbe essere compreso tra 22.5 a 4 MET-h/settimana; livelli di attività maggiore per intensità e frequenza sono associati a una minore riduzione del rischio cardiovascolare²⁵⁹.

QUALE ATTIVITÀ PER L'ANZIANO FRAGILE?

L'invecchiamento della popolazione, soprattutto nei paesi occidentali, ha fatto incrementare anche il numero di anziani fragili. L'attività fisica regolare è un intervento utile per ridurre la sarcopenia (una condizione tipica della fragilità) ed una delle principali cause di cadute. Nei pazienti con problemi di mobilità o disabilità sono raccomandati nuoto, esercizi in acqua, stretching.

Quale esercizio è raccomandato per queste persone? Anche attività minime come camminare, salire le scale o alzarsi dalla sedia possono migliorare le performance normali e le attività della vita quotidiana, favorendo l'autonomia e l'indipendenza. Inoltre i programmi di attività motoria, oltre a migliorare la capacità funzionale, possono facilitare l'uscita dall'isolamento sociale e migliorare la socializzazione.

IL FUTURO: VERSO UN APPROCCIO PERSONALIZZATO

Anche se i benefici dell'attività fisica sono ben conosciuti, esistono notevoli variazioni negli effetti del training in diversi individui. La ricerca attuale in questo campo è orientata ad una migliore conoscenza dei meccanismi che governano la risposta dei vari apparati dell'organismo al training. Attraverso un'approfondita conoscenza dei fattori di rischio cardiovascolari e non cardiovascolari, genetici ed epigenetici, ambientali e legati alle comorbilità che modulano gli effetti dell'allenamento, in futuro potrebbe essere possibile una prescrizione individualizzata dell'esercizio fisico che ne massimizzi i benefici²⁶⁰.

Take home messages

- Tutte le forme di attività fisica conferiscono un beneficio se praticate con sufficiente intensità e frequenza.
- Nella prescrizione dell'esercizio fisico occorre tenere conto del grado di fitness, caratteristiche e preferenze di ciascun soggetto per facilitare la compliance alle indicazioni.

PARTE 2 – INTERVENTI INDIVIDUALI PER IL CONTROLLO DEI FATTORI DI RISCHIO E LA RIDUZIONE DEL RISCHIO GLOBALE INDIVIDUALE

2.10 Vaccinazioni

Giancarlo Icardi, Andrea Orsi
con la collaborazione di Elisabetta Costa, Irene Giberti e Rosa Amato

*Società Italiana di Igiene Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SIItI)
Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi, Genova*

G Ital Cardiol 2021;22(5 Suppl 1):e54-e60

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

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

In questo periodo di emergenza sanitaria, e in particolare in questa fase in cui l'attenzione è principalmente rivolta alla vaccinazione anti-COVID-19, bisogna mantenere alta la guardia sulla prevenzione di tutte le malattie senza perdere di vista l'obiettivo di aumentare l'adesione consapevole alle vaccinazioni nella popolazione generale e nella popolazione a rischio.

Nel presente capitolo saranno brevemente descritte le vaccinazioni previste dal PNPV 2017-2019 per le fasce adulte e anziane della popolazione e il rationale che sottende a tali raccomandazioni nella popolazione a rischio, in particolare nei soggetti con patologie cardiovascolari croniche. Trattandosi di un aggiornamento, saranno illustrate le principali novità riguardanti i vaccini antinfluenzali resisi recentemente disponibili così come un secondo vaccino anti-zoster basato su tecniche ricombinanti; un nuovo paragrafo sarà dedicato alla vaccinazione anti-SARS-CoV-2.

VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE

L'influenza è caratterizzata da un rilevante impatto in Sanità Pubblica, essendo responsabile ogni anno di circa 8000 decessi e oltre 40000 ospedalizzazioni nel nostro Paese, per lo più concentrati durante la stagione invernale²⁶¹. I soggetti di età >65 anni e bambini e adulti affetti da condizioni morbose croniche, fra cui quelle dell'apparato cardiovascolare, sono particolarmente suscettibili alle complicanze della malattia da virus influenzale²⁶²⁻²⁶⁴. Il 90% dei decessi e la maggior parte dei ricoveri dovuti a complicanze legate all'infezione si veri-

ficano in soggetti ultra 65enni, specialmente tra quelli con comorbidità²⁶⁵.

Complicanze e decessi correlati all'influenza sono decisamente più frequenti nei pazienti affetti da patologie croniche dell'apparato cardiovascolare²⁶⁶, rispetto ai pazienti affetti da altre condizioni morbose croniche, poiché l'influenza, oltre che determinare complicanze proprie dell'infezione quali polmonite virale, polmonite batterica secondaria o co-infezioni con altri virus o batteri, è anche in grado di determinare un'esacerbazione della patologia cardiovascolare preesistente. L'eccesso di mortalità secondario all'influenza è stato stimato in diversi studi ecologici ed in diversi paesi confrontando il numero di morti nei periodi di circolazione e di assenza del virus: la percentuale di questo eccesso attribuibile alle cause cardiovascolari varia dal 18% negli Stati Uniti al 66% in Olanda²⁶⁷⁻²⁶⁹.

Come è noto, il virus dell'influenza ha uno spiccato tropismo vascolare e le evidenze suggeriscono un ruolo significativo dell'influenza anche nel processo di aterosclerosi: nonostante non siano del tutto chiariti i meccanismi patogenetici, numerose ricerche hanno dimostrato che le infezioni respiratorie acute, fra cui l'influenza, possono alimentare i fenomeni infiammatori alla base dell'evoluzione acuta del processo ateromatoso e quindi determinare eventi ischemici acuti, talvolta letali²⁷⁰⁻²⁷³. Fra i diversi meccanismi che sembrano determinare questi episodi acuti, quelli più studiati riguardano: 1) la risposta infiammatoria sistemica che si sviluppa in seguito all'infezione virale con conseguente sviluppo e progressione della lesione vascolare aterosclerotica, e 2) la diretta colonizzazione da parte del virus della parete del vaso²⁷¹.

Inoltre, numerosi studi hanno confermato l'associazione temporale tra le sindromi coronariche acute e le infezioni respiratorie: entrambe mostrano picchi di incidenza invernali, con simile variabilità stagionale^{274,275}; circa un terzo delle sindromi coronariche acute sono precedute da sintomi respiratori^{267,275-277}; il rischio di eventi coronarici acuti aumenta fino a 2-3 volte entro 1-2 settimane da un'infezione respiratoria, è maggiore durante i giorni immediatamente successivi all'infezione e resta significativo fino a 3 mesi da essa²⁷⁸⁻²⁸⁰.

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

Il PNPV 2017-2019 stabilisce gli obiettivi di copertura per la vaccinazione antinfluenzale nei soggetti target: 75% come obiettivo minimo perseguibile e 95% come obiettivo ottimale²⁶⁵. Fra le condizioni morbose croniche predisponenti, le malattie dell'apparato cardiocircolatorio, comprese le cardiopatie congenite e acquisite, rappresentano una delle principali indicazioni alla vaccinazione stagionale.

L'immunizzazione annuale può essere considerata anche un importante strumento di prevenzione secondaria nei soggetti affetti da coronaropatie e altre malattie vascolari aterosclerotiche. Una metanalisi del 2017 mostra come, in 5 studi clinici randomizzati, la vaccinazione antinfluenzale di soggetti con malattia cardiovascolare (MCV) cronica abbia ridotto di quasi il 50% la mortalità e gli eventi cardiovascolari maggiori rispetto ai controlli²⁸¹.

In Europa, le linee guida della Società Europea di Cardiologia sulla prevenzione delle MCV nella pratica clinica riportano che la vaccinazione antinfluenzale è da considerarsi un intervento altamente costo-efficace nella riduzione degli eventi cardiovascolari acuti⁶⁷.

Inoltre, da uno studio condotto recentemente al Centro Cardiologico Monzino di Milano emerge che nella popolazione con più di 65 anni la copertura vaccinale antinfluenzale è fortemente correlata con una minore diffusione e un miglior outcome a seguito dell'infezione da SARS-CoV-2²⁸².

Nonostante la crescente mole di evidenze scientifiche e le numerose indicazioni nazionali e internazionali, la copertura vaccinale antinfluenzale è ancora largamente insufficiente, in particolare nei soggetti con condizioni mediche ad alto rischio. Il Ministero della Salute riporta che nella prima metà degli anni 2000, l'andamento dei dati di copertura del vaccino antinfluenzale, negli over65, mostrava un trend positivo. A partire dalla stagione 2009/10 si è invece osservato un drastico calo, passando da una copertura del 65.6% al 48.6%, registrato nella stagione 2014/2015. Dalla stagione 2015/2016 l'andamento mostra un costante aumento della copertura vaccinale arrivando al 54.6% dell'ultima stagione (2019/2020). Per quanto ri-

guarda la popolazione generale, i recenti dati del Ministero della Salute mostrano che le coperture vaccinali della stagione 2019/2020, aggiornate al 3 agosto 2020, sono leggermente aumentate (16.8%) rispetto alla stagione precedente (15.8%)²⁸³ (Figure 26 e 27).

Al momento, nonostante non siano ancora disponibili dati ufficiali, è nota l'ampia adesione ottenuta dalla campagna vaccinale antinfluenzale 2020-2021, che rappresenta un significativo cambio di tendenza rispetto agli anni precedenti.

Vista la situazione pandemica da SARS-CoV-2, al fine di facilitare la diagnosi differenziale nelle fasce di età di maggiore rischio di malattia grave, la vaccinazione antinfluenzale è stata fortemente raccomandata dal Ministero della Salute ai soggetti ad alto rischio di tutte le età e alle persone nella fascia di età tra i 60 e i 64 anni, ai quali è stata estesa la gratuità. La vaccinazione è fortemente raccomandata anche per gli esercenti le professioni sanitarie e socio-sanitarie che operano a contatto con i pazienti e per gli anziani istituzionalizzati in strutture residenziali o di lungodegenza²⁸⁴.

Ad oggi sono disponibili le seguenti tipologie di vaccino antinfluenzale:

- *Vaccini inattivati* (VII): attualmente in Italia sono disponibili vaccini antinfluenzali quadrivalenti (QIV) che contengono due virus di tipo A (H1N1 e H3N2) e due virus di tipo B; si tratta di:
 - vaccini split: contengono virus frammentati (split) resi non patogeni attraverso il trattamento con un detergente;
 - vaccini subunità: gli antigeni emoagglutina (HA) e neuraminidasi (NA) sono stati ulteriormente purificati mediante la rimozione di altri componenti virali.
- *Vaccino inattivato adiuvato* (VIIa): vaccino influenzale te-travalente a subunità che contiene l'adiuvante MF59.
- *Vaccino inattivato quadrivalente su colture cellulari* (VI-QCC): virus propagati in colture cellulari MDCK, purificati ed inattivati con beta-propiolattone; la sospensione è prevalentemente costituita dagli antigeni purificati HA e NA.

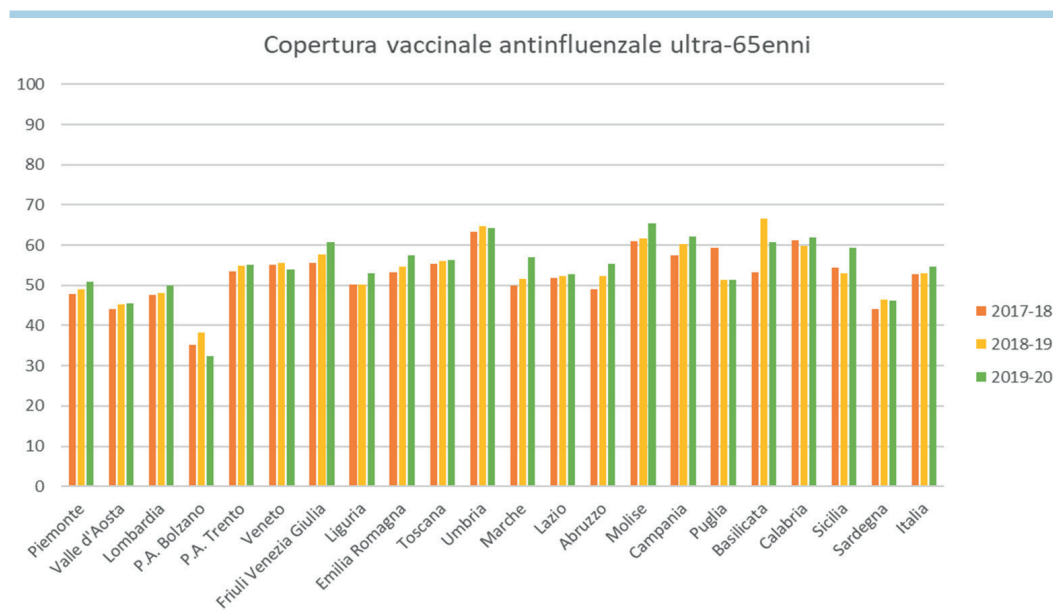


Figura 26. Copertura vaccinale antinfluenzale negli ultra 65enni nel periodo 2017-2020 nelle Regioni italiane (%).

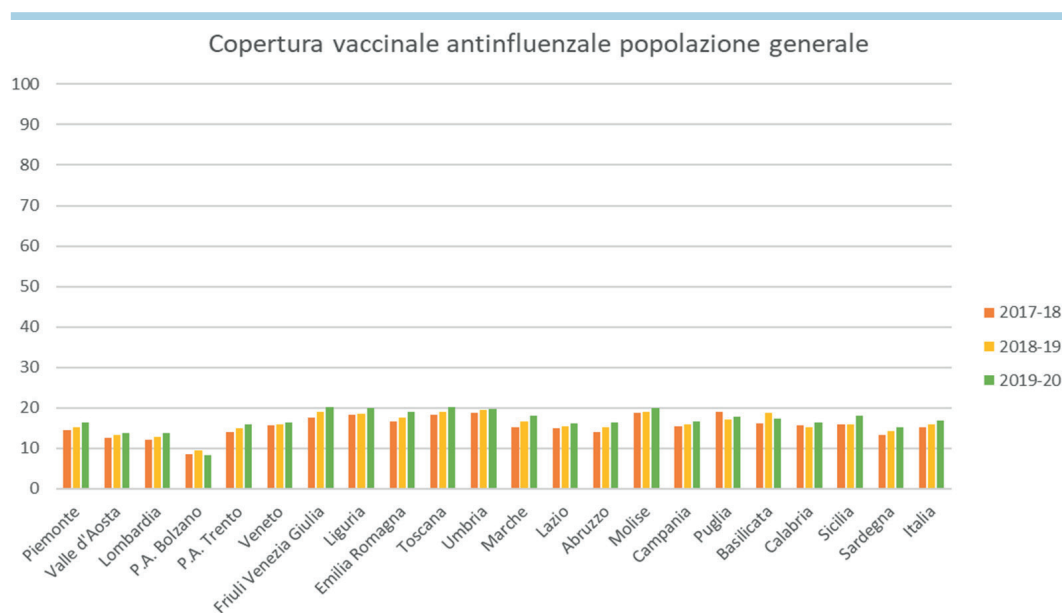


Figura 27. Copertura vaccinale antinfluenzale nella popolazione generale nel periodo 2017-2020 nelle Regioni italiane (%).

- *Vaccino quadrivalente ad alto dosaggio (HD)*: vaccino split quadrivalente contenente 60 µg di HA per ciascun ceppo virale per garantire una maggiore risposta immunitaria e quindi una maggiore efficacia.

In considerazione di quanto esposto è imperativo adottare misure finalizzate al raggiungimento degli obiettivi di copertura vaccinale nei gruppi di popolazione ad alto rischio di tutte le età, in modo da ridurre in maniera significativa la morbosità per influenza e le sue complicanze giacché si può affermare che:

- esiste una correlazione tra influenza e MCV e tra prevenzione dell'influenza e prevenzione delle MCV, in particolare le sindromi ischemiche;
- la vaccinazione antinfluenzale effettuata ogni anno rappresenta un efficiente mezzo per ridurre le complicanze in corso di epidemia influenzale e migliorare lo stato di salute della popolazione;
- le coperture vaccinali nei gruppi a rischio sono sempre state largamente insufficienti e si è sempre sottolineata la necessità di interventi immediati e inderogabili rivolti al loro incremento, in particolare nei soggetti affetti da malattie dell'apparato cardiocircolatorio.

VACCINAZIONE ANTIPNEUMOCOCCICA

Malattie cardiache e polmoniti acquisite in comunità (CAP) sono tra le più diffuse patologie e cause di morte nella popolazione adulta, con una forte tendenza all'incremento con l'avanzare dell'età. La relazione tra MCV e polmoniti, specie ad eziologia pneumococcica, è biunivoca, nel senso che vi sono dati consolidati in letteratura che dimostrano una più elevata incidenza di malattie pneumococciche in chi sia affetto da patologie croniche, incluse quelle del cuore, mentre, di converso, è evidente come chi sia affetto da CAP abbia un aumento del rischio di complicanze cardiache²⁸⁵.

Ad oggi, due vaccini sono disponibili per la prevenzione delle patologie causate da *Streptococcus pneumoniae* ne-

gli anziani e nei soggetti a rischio: un vaccino polisaccaridico contenente antigeni rivolti verso 23 sierotipi del batterio (PPV23) e un vaccino polisaccaridico coniugato contenente antigeni rivolti verso 13 sierotipi del batterio (PCV13).

Molti articoli supportano la teoria che vede un effetto protettivo del PPV23 nei confronti della malattia aterosclerotica, nei pazienti di età ≥65 anni²⁸⁶ e una metanalisi pubblicata a ottobre 2020 conferma una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari a seguito della vaccinazione, in particolare dell'infarto miocardico nella popolazione con più di 65 anni²⁸⁷. Numerose ricerche hanno delineato la probabilità di avere complicanze a carico dell'apparato cardiovascolare quale conseguenza dell'avere contratto una CAP. La revisione sistematica di letteratura e metanalisi eseguita nel 2011 da Corrales-Medina et al.²⁸⁸ in alcune migliaia di pazienti affetti da CAP riporta una percentuale complessiva di complicanze cardiache del 17.7%, di insufficienze cardiache del 14.1%, di sindromi coronariche acute del 5.3% e di aritmie cardiache del 4.7%.

Si comprende quindi come vi sia necessità di prevenire sia le patologie pneumococciche nei soggetti con preesistenti MCV, sia di impedire nei soggetti sani di età avanzata, o di qualsiasi età con patologie croniche, la possibile evoluzione verso complicanze a carico del cuore. In tale ambito la vaccinazione antipneumococcica può giocare un ruolo cruciale insieme alla vaccinazione antinfluenzale stagionale. In uno studio effettuato in Catalogna (studio CAPAMIS), un grande campione di soggetti precedentemente vaccinati (entro 5 anni prima) con PPV23 è stato paragonato con non vaccinati per quanto riguarda ospedalizzazione per infarto miocardico acuto e ictus ischemico. Il dato complessivo non ha confermato l'efficacia del vaccino polisaccaridico nel prevenire gli eventi miocardici acuti; tuttavia, ha evidenziato un'azione protettiva del PPV23 nei confronti degli eventi tromboembolici, seppur minima²⁸⁹ (Tabella 18).

Dal follow-up dello studio CAPAMIS, condotto a distanza di 1 anno dal precedente, si è confermata una riduzione dei casi per quanto riguarda gli eventi tromboembolici nella

Tabella 18. Incidenza e rischio di ospedalizzazione per polmonite acquisita in comunità, infarto miocardico acuto, ictus ischemico e morte per ogni causa tra i pazienti di età ≥ 60 anni in relazione alla vaccinazione con PPV23^a.

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

CAP, polmonite acquisita in comunità; HR, hazard ratio; IC, intervallo di confidenza; IMA, infarto miocardico acuto; PPV23, vaccino polisaccaridico contenente antigeni rivolti verso 23 sierotipi del batterio.

^aSono stati confrontati gli HR dei soggetti vaccinati con quelli dei non vaccinati.

^bCorretto per età, sesso, numero di visite comunitarie nell'anno precedente, vaccinazione antinfluenzale nell'anno precedente, malattia polmonare cronica, malattia cardiaca cronica, fumo e residenza in una struttura sanitaria assistenziale.

^cCorretto per età, sesso, numero di visite comunitarie nell'anno precedente, vaccinazione antinfluenzale nell'anno precedente, storia clinica di malattia coronarica, malattia cardiaca cronica, diabete mellito, ipercolesterolemia, fumo e residenza in una struttura sanitaria assistenziale.

^dCorretto per età, sesso, numero di visite comunitarie nell'anno precedente, vaccinazione antinfluenzale nell'anno precedente, storia clinica di malattia coronarica, storia clinica di ictus, fumo e residenza in una struttura sanitaria assistenziale.

^eCorretto per età, sesso, numero di visite comunitarie nell'anno precedente, vaccinazione antinfluenzale nell'anno precedente, malattia polmonare cronica, malattia cardiaca cronica, diabete mellito, neoplasia, nefropatia cronica, demenza, ipertensione, ipercolesterolemia, obesità, fumo e residenza in una struttura sanitaria assistenziale.

popolazione con età >60 anni vaccinata con PPV23, mentre non è emersa un'associazione nei confronti degli episodi di ischemia miocardica²⁸⁹.

Si può affermare che, pur essendo complesso valutare il reale impatto della vaccinazione pneumococcica con PPV23 per la difficoltà di controllare i diversi fattori di confondimento, un effetto protettivo nei confronti delle patologie cardiovascolari è estremamente probabile, sia pure se a livelli inferiori rispetto a quanto indicato da alcuni studi²⁹⁰⁻²⁹².

L'introduzione dei vaccini coniugati contro lo pneumococco nell'utilizzo routinario prima nei bambini e, più recentemente, negli adulti ed anziani, ha costituito un notevole avanzamento delle potenzialità preventive delle malattie pneumococciche e delle loro complicanze. Tali vaccini sono infatti in grado di stimolare una risposta T-dipendente, con instaurazione della memoria immunologica e possibilità di sieroconversione anche nel bambino sotto i 2 anni di età, incapace invece di rispondere alla somministrazione di PPV23. A marzo 2014 sono stati presentati i primi dati di efficacia sul campo del vaccino PCV13 in soggetti anziani derivanti dallo studio CAPIta (Community Acquired Pneumonia Immunisation Trial in Adults) effettuato in Olanda. Lo studio clinico ha fornito risultati capaci di dimostrare un'efficacia protettiva nella popolazione "per protocollo" pari a 45.5% nei confronti del primo episodio di CAP pneumococcica confermata, dovuta ai sierotipi vaccinali. Lo studio ha inoltre evidenziato un'efficacia protettiva del 45.0% contro il primo episodio confermato di CAP pneumococcica non batteriemia dovuta ai sierotipi vaccinali, e del 75.0% nei confronti del primo episodio di malattia invasiva pneumococcica dovuta ai sierotipi vaccinali²⁹³.

Studi più recenti, seppur condotti su piccole popolazioni, confermano l'impatto della vaccinazione 13-valente nel prevenire i casi di polmonite causata da sierotipi coperti dal vaccino²⁹⁴⁻²⁹⁶.

Attualmente la vaccinazione PPV23 è offerta alla coorte di 65enni con possibilità di schedula sequenziale PCV13-PPV23 (da somministrare a distanza minima di 8 settimane da PCV13, preferibilmente a distanza di 1 anno; occorre, peraltro, ricordare che il vaccino PCV13 deve sempre essere somministrato per primo in una schedula vaccinale sequenziale).

Per quanto riguarda la rivaccinazione, adulti sani e bambini non devono essere rivaccinati di routine. La rivaccinazione è raccomandata negli individui ad elevato rischio di grave infezione pneumococcica ai quali è stato somministrato il vaccino pneumococcico da più di 5 anni o nei quali è noto che i livelli anticorpali pneumococcici diminuiscono rapidamente. La rivaccinazione dopo 3 anni dalla prima dose deve essere presa in considerazione per determinate categorie di pazienti (ad esempio, i soggetti asplenic) per i quali sia noto l'elevato rischio di infezioni pneumococciche che possono rivelarsi fatali. Nella popolazione pediatrica la rivaccinazione dopo 3 anni dalla prima dose deve essere presa in considerazione nei bambini di età ≤ 10 anni, a più alto rischio di infezione pneumococcica (per esempio nei bambini affetti da sindrome nefrosica, asplenia o anemia falciforme).

Esperienze di vaccinazione sia nei gruppi a rischio per patologie croniche, sia nella popolazione generale potranno rinforzare le attuali evidenze ed evidenziare nel prossimo futuro la rilevanza dei nuovi strumenti vaccinali contro lo pneumococco nei confronti delle patologie dell'apparato cardiovascolare.

VACCINAZIONE ANTI-HERPES ZOSTER

L'herpes zoster (HZ) è una malattia virale acuta causata dalla riattivazione del virus varicella-zoster (VZV), un herpes virus ubiquitario che, dopo l'infezione primaria (varicella), persiste in modo asintomatico nei gangli sensoriali²⁹⁷. Durante la risoluzione della varicella, VZV si latenzia a livello dei gangli sensoriali ove, nella maggioranza dei casi, permane per tutta la vita dell'ospite. In circa un quarto degli individui infetti, di solito durante l'età adulta, la riattivazione del virus determina un quadro clinico denominato "herpes zoster".

Il rischio di sviluppare HZ nelle persone esposte a VZV varia dal 10% al 30%, con una maggiore incidenza per gli individui più anziani e in soggetti immunocompromessi²⁹⁸. Sulla base dei dati disponibili, anche alcune condizioni mediche sottostanti, tra cui il diabete e la broncopneumopatia cronica ostruttiva, si associano ad un aumentato rischio di HZ, che in ogni caso si incrementa con il progredire dell'età²⁹⁹.

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

Questa sintomatologia, conosciuta come nevralgia post-erpetica, è definita da dolore persistente oltre i 90 giorni dopo la scomparsa dell'eruzione cutanea e rappresenta un'importante causa di stress e disabilità con decadimento della qualità di vita del paziente^{300,301}.

La diagnosi e un adeguato trattamento precoce (massimo entro 72 h dall'insorgenza del quadro clinico) sono essenziali per ridurre la frequenza e la gravità delle complicanze e migliorare l'esito dell'infezione.

L'HZ può correlare con altre complicanze, in particolare negli individui immunodepressi, che includono zoster disseminato, zoster oftalmico (con emiparesi, mielite e infezione batterica secondaria), encefalite e infiammazione del midollo spinale, paralisi dei nervi cranici e periferici, inclusa la paralisi di Bell e la sindrome di Ramsay Hunt³⁰². Uno studio di coorte retrospettivo su 55 492 pazienti (età media 60 anni) ha dimostrato come nei pazienti con diabete mellito, malattie autoimmuni, insufficienza renale, cancro, esista un rischio di sviluppare HZ maggiore di 1.8-8.4 volte rispetto ai soggetti senza patologia³⁰³. Inoltre, come è stato evidenziato da una revisione sistematica e metanalisi condotta utilizzando PubMed, EMBASE e Web of Science per articoli pubblicati dal 1° gennaio 2003 al 1° febbraio 2017, il sesso femminile, l'etnia caucasica, la storia familiare e le comorbidità (in particolare patologie autoimmuni) rappresentano fattori di rischio per HZ³⁰⁴.

La rilevanza clinica dell'HZ è confermata anche dalla correlazione positiva tra zoster oftalmico e ictus ischemico³⁰⁵. Uno studio retrospettivo condotto su 658 pazienti con diagnosi di zoster oftalmico ha mostrato che in questo gruppo di pazienti, in un periodo di follow-up di 1 anno, l'ictus si era manifestato nell'8.1% dei casi rispetto all'1.7% del gruppo di controllo. Il rischio di ictus nei pazienti con zoster oftalmico è risultato 4.52 volte maggiore rispetto ai controlli³⁰⁶. È stato

osservato un aumento significativo del rischio di ictus ischemico in soggetti con HZ, in particolare nei primi 14 giorni dall'esordio clinico dell'HZ e nei 3 mesi successivi³⁰⁷. Due studi, entrambi condotti nel Regno Unito, hanno approfondito l'argomento HZ e MCV: nel primo studio è stato riportato un rischio indipendente per patologia vascolare, in particolare ictus, attacco ischemico transitorio ed infarto miocardico nei soggetti affetti da HZ prima dei 40 anni di età³⁰⁸, mentre il secondo ha indicato una correlazione tra HZ ed insorgenza di ictus nei 6 mesi successivi allo zoster stesso. Il rischio è risultato ulteriormente aumentato nei pazienti affetti da zoster oftalmico³⁰⁹.

Una metanalisi, condotta da Marra et al.³¹⁰ nel 2017, ha confermato i dati sopra riportati specificando che anche nella popolazione con più di 40 anni il rischio è aumentato, sebbene non in maniera altrettanto marcata che nei giovani.

Questi dati sono stati ulteriormente confermati dal lavoro di revisione sistematica e metanalisi condotto nel 2018 il quale mostra un aumento del rischio di ictus dopo zoster e suggerisce che la recente infezione o riattivazione di altri herpes virus ne aumenti il rischio³¹¹.

L'efficacia clinica del vaccino a virus vivo attenuato contro l'HZ è stata dimostrata grazie a due ampi studi di fase 3, su oltre 38 000 soggetti di età ≥60 anni (Shingles Prevention Study, SPS) e 22 000 soggetti di età 50-59 anni (Zostavax Efficacy and Safety Trial, ZEST)^{312,313}. Lo studio SPS ha dimostrato che l'uso del vaccino comporta una riduzione significativa dell'incidenza di HZ del 51.3%, del peso della malattia del 61.1% e dell'incidenza di nevralgia post-erpetica del 66.5%. Lo studio ZEST ha dimostrato l'effetto protettivo del vaccino nella prevenzione dell'HZ pari al 69.8%. I due studi clinici sopra riportati hanno permesso di valutare anche la sicurezza del vaccino anti-zoster che è risultato sicuro e ben tollerato.

In Italia attualmente è disponibile il vaccino a virus vivo attenuato indicato in mono-somministrazione nei soggetti di età ≥50 anni ad eccezione dei soggetti seriamente immunodepressi. Dal momento che la presenza di alcune patologie può aumentare il rischio di patologia da HZ o aggravarne il quadro sintomatologico, oltre alla coorte dei 65enni, la vaccinazione viene offerta in presenza di diabete mellito, patologia cardiovascolare, broncopneumopatia cronica ostruttiva e ai soggetti destinati a terapia immunosoppressiva.

Il vaccino può essere somministrato a soggetti con anamnesi positiva per zoster mentre non ha alcuna valenza terapeutica in pazienti affetti da HZ.

Nel mese di marzo 2021 in Italia si è reso disponibile un nuovo vaccino contro l'HZ: si tratta di un preparato che non contiene virus vivo, quindi utilizzabile anche nei soggetti immunocompromessi, caratterizzato da alta efficacia e maneggevolezza, indicato negli adulti a partire dai 50 anni e nei soggetti a rischio dai 18 anni in su. Il nuovo vaccino è stato progettato combinando l'antigene specifico (gE) di VZV con un sistema adiuvante (AS01B) per indurre risposte immunitarie cellulari e umorali specifiche all'antigene in individui con immunità preesistente verso VZV. I dati pre-clinici mostrano che AS01B induce un'attivazione locale e transitoria del sistema immunitario innato attraverso specifici percorsi molecolari. Ciò facilita il reclutamento e l'attivazione di cellule presentanti l'antigene che trasportano antigeni derivati da gE nel linfonodo drenante, che a sua volta porta alla generazione di cellule CD4+ T e anticorpi specifici. L'effetto adiuvante di

AS01B è il risultato di interazioni tra MPL e QS-21 formulati in liposomi.

Il vaccino ha mostrato un buon profilo di sicurezza in diversi studi clinici e in due grandi studi multinazionali randomizzati sull'efficacia (ZOE-50 e ZOE-70) ha dimostrato di ridurre il rischio di HZ e nevralgia post-erpetica di oltre il 90%³¹⁴.

Negli Stati Uniti è stato raccomandato e preferito al vaccino vivo ed attenuato dal Comitato consultivo per le pratiche di immunizzazione (ACIP) per la prevenzione dell'HZ e delle sue complicanze negli adulti immunocompetenti di età ≥ 50 anni, anche se già vaccinati, attraverso un programma a due dosi.

Pertanto, un programma di vaccinazione efficace per l'HZ, oltre ad un impatto rilevante sulla riduzione dei casi clinici, potrebbe avere un profilo economico favorevole per il Servizio Sanitario Nazionale.

VACCINAZIONE ANTI-SARS-CoV-2

Nel contesto pandemico che ci troviamo a fronteggiare, l'attenzione generale si è rivolta alla ricerca in tempi record di un vaccino anti-SARS-CoV-2. A marzo 2021, sono tre i vaccini che hanno ricevuto un'autorizzazione all'immissione in commercio in Europa e sono disponibili nel nostro Paese:

- PfizerBioNTech autorizzato da EMA in data 21/12/2020, nome commerciale Comirnaty;
- Moderna autorizzato da EMA in data 06/01/2021, nome commerciale COVID-19 Vaccine;
- AstraZeneca autorizzato da EMA in data 29/01/2021, nome commerciale Vaxzevria.

Il vaccino di PfizerBioNTech mRNA BNT162b2 è basato sulla tecnologia a RNA messaggero (mRNA) e contiene l'mRNA che codifica la proteina spike di SARS-CoV-2, una proteina presente sulla superficie esterna del virus, utilizzata per entrare nelle cellule e replicarsi. Nel vaccino, le molecole di mRNA sono inserite all'interno di una struttura lipidica che ha la funzione di proteggerle e che permette loro di entrare nelle cellule. Quando a una persona viene somministrato il vaccino, l'mRNA entra nelle cellule, i ribosomi leggono le istruzioni genetiche in esso contenute e avviano la sintesi delle proteine spike. Queste proteine vengono quindi espresse sulla superficie della cellula e identificate dal sistema immunitario come estranee, stimolandolo a produrre anticorpi specifici e ad attivare le cellule T, preparando così il sistema immunitario a rispondere a qualsiasi futura esposizione al virus SARS-CoV-2, legandosi alle proteine spike e impedendo l'ingresso del virus nelle cellule.

La schedula vaccinale prevede la somministrazione di due dosi a distanza di almeno 21 giorni l'una dall'altra.

Dai dati raccolti nell'ambito di un trial clinico internazionale pubblicati il 10 dicembre 2020 sul *New England Journal of Medicine*³¹⁵, questo vaccino si è dimostrato capace di prevenire con un'efficacia del 95% il numero di casi sintomatici di COVID-19 confermata in laboratorio, nelle persone dai 16 anni di età in su. Obiettivo principale dello studio è stato valutare sicurezza ed efficacia del vaccino BNT162b2 contro la malattia sintomatica COVID-19 confermata in laboratorio: al trial, randomizzato e in doppio cieco, hanno partecipato 43448 persone dai 16 anni in su, suddivise in due gruppi: 21720 hanno ricevuto il vaccino (30 µg per dose) e 21728 il

placebo, in due dosi somministrate per via intramuscolare a distanza di 21 giorni l'una dall'altra.

Al momento attuale, la durata della protezione non è ancora definita con certezza: il periodo di osservazione è stato di pochi mesi, ma le conoscenze sugli altri tipi di coronavirus umani indicano che dovrebbe essere di almeno 9-12 mesi. Gli studi hanno permesso di valutare l'efficacia del vaccino BNT162b2 sulle forme clinicamente manifeste di COVID-19: ulteriori studi serviranno per capire se i soggetti vaccinati si possono infettare in modo asintomatico e contagiare altre persone³¹⁶.

Anche il vaccino mRNA-1273 di Moderna si basa su tecnologia a mRNA: l'mRNA codifica per la proteina spike del virus SARS-CoV-2, analogamente al vaccino di Pfizer/BioNTech.

L'autorizzazione si è basata principalmente sui dati raccolti nell'ambito del trial COVE, studio clinico di fase 3 i cui risultati sono stati presentati il 30 dicembre 2020 sul *New England Journal of Medicine*³¹⁷. L'obiettivo dello studio di fase 3 è stato valutare la sicurezza e l'efficacia del vaccino mRNA-1273 nel prevenire la malattia da COVID-19: al trial, randomizzato e in doppio cieco, hanno partecipato 30420 persone dai 18 anni in su, suddivise in due gruppi: 15210 hanno ricevuto il vaccino (100 µg per dose) e altrettante il placebo. L'endpoint primario era la prevenzione della malattia da COVID-19 con insorgenza almeno 14 giorni dopo la seconda dose di vaccino nei partecipanti che non erano stati precedentemente infettati da SARS-CoV-2. Il vaccino ha dimostrato un'efficacia del 94.1% nel prevenire l'infezione sintomatica da SARS-CoV-2 rispetto al placebo, in linea con l'efficacia del vaccino di Pfizer/BioNTech³¹⁸. La somministrazione del vaccino mRNA-1273 prevede due dosi da 0.5 ml da iniettare per via intramuscolare a distanza di 28 giorni l'una dall'altra.

Una tecnologia vaccinale diversa caratterizza il vaccino sviluppato da AstraZeneca: si tratta di un vaccino a vettore virale che utilizza una versione modificata di un adenovirus dello scimpanzé, non più in grado di replicarsi, come vettore per fornire le istruzioni per sintetizzare la proteina spike di SARS-CoV-2. Una volta prodotta, la proteina può stimolare una risposta immunitaria specifica, sia anticorpale che cellulare. L'efficacia clinica del vaccino è stata valutata sulla base dei risultati aggregati di due studi di riferimento, di cui uno condotto nel Regno Unito e l'altro condotto in Brasile^{319,320}. Allo stato attuale, si stima che tra i partecipanti che hanno ricevuto il vaccino AstraZeneca, con un intervallo tra le dosi compreso tra 4 e 12 settimane, l'efficacia sia stata pari al 59.5%³²¹.

Con riferimento alle categorie con aumentato rischio clinico per comorbidità³²², il Piano Vaccini Nazionale anti-COVID-19 individua i gruppi target il cui ordine di priorità è stato definito con Decreto 12 marzo 2021 del Ministro della Salute, come di seguito elencato:

- Categoria 1: elevata fragilità (persone estremamente vulnerabili; disabilità grave);
- Categoria 2: persone di età compresa tra 70 e 79 anni;
- Categoria 3: persone di età compresa tra 60 e 69 anni;
- Categoria 4: persone con comorbidità di età <60 anni, senza quella connotazione di gravità riportata per le persone estremamente vulnerabili;
- Categoria 5: resto della popolazione di età <60 anni.

Tra i soggetti estremamente vulnerabili sono ricompresi i pazienti con malattie cardiocircolatorie affetti da due specifiche condizioni (scompenso cardiaco in classe avanzata, NYHA IV e post-shock cardiogeno) e con malattie cerebrovascolari (evento ischemico-emorragico cerebrale che abbia compromesso l'autonomia neurologica e cognitiva del paziente affetto; persone che hanno subito un ictus nel 2020 e per gli anni precedenti con ranking ≥ 3).

CONCLUSIONI

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

Take home messages

- La vaccinazione antinfluenzale rappresenta la migliore strategia preventiva per ridurre l'impatto epidemiologico, clinico ed economico dell'influenza, che è responsabile ogni anno di circa 8000 decessi e di oltre 40 000 ospedalizzazioni nel nostro Paese.
- Le complicanze e i decessi correlati all'influenza sono più frequenti nei pazienti affetti da patologie croniche dell'apparato cardiovascolare.
- La vaccinazione antipneumococcica è l'unico strumento per prevenire l'infezione da pneumococco nei soggetti con patologie cardiovascolari preesistenti.
- La vaccinazione anti-herpes zoster è indicata in particolar modo nei soggetti immunocompromessi o con condizioni sottostanti associate ad aumentato rischio di herpes zoster, come il diabete e la broncopneumopatia cronica ostruttiva.
- I vaccini anti-COVID-19 attualmente disponibili si basano su due differenti tecnologie: una contiene l'RNA messaggero che codifica la proteina spike di SARS-CoV-2 (PfizerBioNTech e Moderna), l'altra prevede un vaccino a vettore virale che utilizza una versione modificata di un adenovirus dello scimpanzé (AstraZeneca).

3.1

Bambini e adolescenti: focus sull'ipertensione arteriosa

Simonetta Bellone, Roberta Ricotti

SCDU Pediatria, AOU Maggiore della Carità, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara

G Ital Cardiol 2021;22(5 Suppl 1):e61

Riguardo il rischio cardiovascolare e le relative misure sia in termini di prevenzione che di intervento terapeutico in età pediatrica, ad oggi non si annoverano particolari aggiornamenti in merito, fatta eccezione per la nuova definizione di ipertensione arteriosa in bambini ed adolescenti. L'ipertensione arteriosa è tra i principali fattori di rischio per le patologie cardiache e cerebrovascolari dell'adulto^{323,324}. Crescenti evidenze hanno dimostrato che l'ipertensione arteriosa in età pediatrica, se non adeguatamente trattata, trova successiva conferma in età adulta. Negli ultimi decenni, l'aumento della diagnosi è probabilmente associato all'epidemia da obesità infantile³²⁵. Tuttavia la precisa prevalenza dell'ipertensione arteriosa in età pediatrica è certamente sottostimata per la scarsa diffusione dell'abitudine di misurare la pressione in bambini ed adolescenti. Procedura questa che dovrebbe essere effettuata in tutti i soggetti a partire dai 3 anni di età, in particolare in presenza di eccesso ponderale come raccomandato dalla relativa Consensus messa a punto dalla Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) con il supporto della Società Italiana di Pediatria (SIP)³²⁶. La prevenzione e la diagnosi precoce dell'ipertensione arteriosa dovrebbero quindi rappresentare un obiettivo strategico di salute pubblica. Punto fondamentale consiste nell'identificazione dei valori soglia, diversi dall'età adulta, ma adattati per l'età pediatrica per riconoscere quelle condizioni compatibili con la diagnosi di ipertensione arteriosa. Nel 2017, l'American Academy of Pediatrics (AAP) ha pubblicato un aggiornamento delle linee guida sullo screening e monitoraggio dell'ipertensione arteriosa nei bambini ed adolescenti sulla base di una rigorosa revisione sistematica dei precedenti riferimenti del quarto report del 2004^{327,328}. Alcune salienti differenze

rispetto alle precedenti linee guida erogate dalla Società Europea dell'ipertensione Arteriosa (ESH) del 2016³²⁹ sono state riportate da Blanchette e Flynn in una revisione del 2019³²⁵. In particolare, nelle linee guida AAP del 2017, dal campione di riferimento sono stati esclusi i soggetti affetti da sovrappeso ed obesità intesi come bias di selezione; inoltre l'applicazione del cut-off soglia dell'età adulta ($\geq 130/80$ mmHg) è stata proposta all'età di 13 anni, a discapito dell'indicazione europea ($\geq 140/90$ mmHg) all'età di 16 anni. A tal proposito, in una recente Newsletter del Gruppo di Studio Ipertensione Arteriosa e Rischio Cardiovascolare della SIP è stato sollevato un dibattito domandandosi se effettivamente tali indicazioni potessero risultare valide anche nella nostra realtà³³⁰ e rimane ancora aperta la discussione sull'età in cui considerare un adolescente come un adulto. In conclusione, al momento la SIP non ritiene opportuno iniziare ad utilizzare i nuovi limiti per la definizione della classe pressoria proposti dall'AAP e, nella pratica clinica, consiglia di continuare a fare riferimento a quelli attualmente in uso, considerando ancora valide le indicazioni delle linee guida europee del 2016.

Take home messages

- La prevalenza dell'ipertensione arteriosa in età pediatrica, seppur sottostimata per la scarsa diffusione dell'abitudine di misurare la pressione in bambini ed adolescenti, è in aumento per effetto dell'epidemia da obesità infantile.
- È fondamentale che si giunga ad identificare dei valori soglia, diversi dall'età adulta, ma adattati per l'età pediatrica al fine di riconoscere le condizioni compatibili con la diagnosi di ipertensione arteriosa.

PARTE 3 – INTERVENTI SU POPOLAZIONI SPECIFICHE

3.2 Anziani

Angela Sciacqua¹, Giuseppe Rengo²

¹*U.O.C. Geriatria e Scuola di Specializzazione in Geriatria, Dipartimento di Scienze Mediche-Chirurgiche, Università degli Studi "Magna Graecia", Catanzaro*

²*Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli*

G Ital Cardiol 2021;22(5 Suppl 1):e62-e65

Le malattie cardiovascolari (CV) sono particolarmente prevalenti nella popolazione anziana con elevata mortalità ed aumentato rischio di ospedalizzazioni, sviluppo di declino funzionale e vari gradi di disabilità. Il progressivo invecchiamento dell'apparato CV e la prolungata esposizione a fattori di rischio quali ipertensione arteriosa, diabete mellito e dislipidemia concorrono al peggior outcome CV osservato nella popolazione geriatrica. Lo scenario è ulteriormente aggravato dall'alta prevalenza di comorbidità CV ed extracardiache e dalla scarsità di evidenze scientifiche negli ultra-65enni. I pazienti anziani sono sottorappresentati nei trial clinici^{331,332} e la popolazione ad elevata comorbidità, disabilità e fragilità è sistematicamente esclusa. Pertanto, le raccomandazioni delle linee guida internazionali sono spesso poco dirimenti nel fornire specifiche indicazioni terapeutiche e la gestione dei fattori di rischio CV rappresenta una sfida cruciale per il clinico, nel bilancio tra vantaggi e svantaggi delle terapie, tenendo in considerazione lo stato funzionale globale del paziente e basandosi principalmente sulla propria esperienza clinica in mancanza di forti evidenze scientifiche³³³.

INVECCHIAMENTO E FRAGILITÀ

L'invecchiamento è un processo estremamente eterogeneo, che può presentarsi con fenotipi estremamente variabili. In condizioni fisiologiche, con l'avanzare dell'età si assiste ad un declino progressivo delle riserve funzionali degli organi ed apparati, che può manifestarsi con vari gradi di disabilità dall'invecchiamento di successo alla fragilità. È facile intuire che la stessa patologia avrà effetti diversi su individui anziani di diverse decadi di età, compromettendo maggiormente lo stato di salute di soggetti con una maggiore riduzione delle riserve funzionali. Questo concetto è alla base della vulnerabilità: con l'aumento dell'età cronologica, la risposta ad uno "stressor", quale una patologia acuta, può determinare una notevole riduzione dello stato funzionale con un recupero molto lento e mai completo che può esitare in una disabilità. Per contro, soggetti con minor grado di vulnerabilità risponderanno allo stesso "stressor" con una minore compromissione dello stato funzionale ed il recupero sarà più rapido e completo^{334,335}.

La fragilità, sebbene non abbia una definizione univoca in letteratura, è una sindrome geriatrica, che interessa il 10-15% degli ultra-65enni ed oltre il 50% degli ultra-80enni, e si associa ad un aumento del rischio di outcome negativi tra cui disabilità, istituzionalizzazione e morte^{334,335}. È stata studiata da numerosi gruppi di ricerca, nel tentativo di standardizzarne la definizione e stimarne la prevalenza. Tra questi i più noti

e diffusi nella pratica clinica geriatrica sono il "modello fenotipico" di Fried et al.³³⁶, per la valutazione della fragilità nella popolazione generale, e l'indice di fragilità proposto da Rockwood e Mitnitski³³⁷, che si concentra prevalentemente sull'accumulo di deficit.

Nelle ultime decadi sono stati proposti diversi strumenti per l'identificazione della fragilità. Nonostante le differenze tra i vari strumenti, ciascuno conserva la capacità di guidare verso una più corretta individuazione e gerarchizzazione dei problemi socio-sanitari del singolo paziente, di indirizzare a un più preciso piano assistenziale individuale, di meglio pesare il monitoraggio dello stato di salute e di permettere una più accurata previsione prognostica.

IPERTENSIONE ARTERIOSA

L'ipertensione arteriosa rappresenta, nei soggetti anziani, non solo uno dei principali fattori di rischio per eventi CV e mortalità ma è anche una causa, spesso misconosciuta, di disabilità ed istituzionalizzazione. D'altra parte, la prevalenza della patologia aumenta all'aumentare dell'età, raggiungendo circa il 75% dopo i 75 anni di età³³⁸. Le evidenze, derivanti da vari trial clinici randomizzati, dimostrano che la terapia antipertensiva riduce l'incidenza di eventi CV anche nei soggetti anziani e molto anziani, ed il trattamento antipertensivo è generalmente ben tollerato³³⁹⁻³⁴¹. Tuttavia, il problema sostanziale consiste nel fatto che i soggetti anziani hanno molte comorbidità, basti pensare all'insufficienza renale e all'ipertensione posturale che potrebbero essere peggiorate dal trattamento antipertensivo; va poi tenuto in conto il problema delle interazioni farmacologiche. Altra considerazione è che i trial randomizzati hanno escluso i pazienti particolarmente fragili con perdita dell'autonomia funzionale o istituzionalizzati, pertanto non si può essere certi che questi pazienti, spesso con ridotta aspettativa di vita, possano beneficiare del trattamento antipertensivo.

Obiettivi pressori nell'iperteso anziano

Le principali evidenze circa i benefici associati alla riduzione dei valori pressori nei soggetti anziani derivano sostanzialmente dallo studio HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial). Lo studio ha arruolato soggetti di età ≥80 anni, con una pressione arteriosa sistolica (PAS) iniziale ≥160 mmHg randomizzati al trattamento con indapamide ed eventuale aggiunta di perindopril vs placebo al fine di raggiungere un target pressorio di 150/80 mmHg. Lo studio ha dimostrato un chiaro beneficio clinico, in termini di riduzione significativa

del rischio di ictus, scompenso cardiaco e morte per qualsiasi causa con un beneficio maggiore nei pazienti che continuavano il trattamento rispetto a quelli che lo sospendevano^{340,342}. Tuttavia bisogna ricordare che gli anziani arruolati nell'HYVET erano ottuagenari prevalentemente in prevenzione primaria, con bassa prevalenza di diabete e scompenso cardiaco, quindi molto lontani dalla reale pratica clinica.

Altro dato interessante deriva dallo studio SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) che ha arruolato 2636 pazienti di età ≥ 75 anni (età media 79.9 anni) ipertesi non diabetici, randomizzati ad un approccio terapeutico intensivo (PAS < 120 mmHg) o convenzionale (PAS < 140 mmHg). Dopo una mediana di follow-up di circa 3 anni, si è avuta una riduzione significativa dell'endpoint composito primario (eventi CV non fatali e morte CV) e del rischio di morte per tutte le cause. Va tuttavia evidenziato che gli anziani conservavano una loro autonomia funzionale e che la frequenza di ipotensioni era il doppio nel gruppo trattato in maniera intensiva³⁴¹.

Alla luce di quanto riportato ed in considerazione del fatto che, nella maggior parte dei casi, gli anziani rappresentano una categoria ad elevato rischio CV, le ultime linee guida americane suggeriscono di iniziare il trattamento antipertensivo per valori pressori $> 130/80$ mmHg ed il raggiungimento di una PAS < 130 mmHg, questo in pazienti anziani (≥ 65 anni) ambulatoriali non istituzionalizzati. Nei pazienti ad elevato rischio di cadute, con decadimento cognitivo avanzato e multiple comorbidità, poiché a maggior rischio di eventi avversi in quanto pazienti fragili spesso istituzionalizzati e con ridotta aspettativa di vita, non rappresentati nei trial clinici, la scelta terapeutica deve essere guidata dal giudizio clinico, dalla volontà del paziente e da un approccio multidisciplinare che prenda in considerazione il rapporto rischio/beneficio³⁴³.

Per quanto attiene le recenti linee guida europee, esse considerano, alla luce degli ultimi trial, troppo conservativi i precedenti target pressori per i soggetti anziani e grandi anziani in buone condizioni cliniche e con autonomia funzionale. Pertanto, nei pazienti ipertesi anziani in buona salute anche se con età > 80 anni, esse raccomandano il trattamento farmacologico e le modifiche dello stile di vita per valori di PAS ≥ 160 mmHg. Negli ipertesi anziani con range di età > 65 e < 80 anni, gli interventi sullo stile di vita e il trattamento farmacologico dovrebbero essere raccomandati per valori di PAS tra 140 e 159 mmHg, a condizione che il trattamento sia ben tollerato. Si potrebbe, inoltre, prendere in considerazione il trattamento antipertensivo anche nei pazienti anziani fragili con indicazione a non sospendere il trattamento farmacologico in base all'età, purché tollerato. Per quanto attiene al target da raggiungere, sarebbe auspicabile in tutti i soggetti anziani (≥ 65 anni) e grandi anziani (> 80 anni) il raggiungimento di un range di PAS di 130-139 mmHg e di pressione arteriosa diastolica di 70-79 mmHg⁹, tenendo nella giusta considerazione le comorbidità del paziente anziano, la polifarmacoterapia con le possibili interazioni farmacologiche, la fragilità e l'aspettativa di vita.

Scelta del trattamento antipertensivo

L'inizio del trattamento antipertensivo nel soggetto anziano va opportunamente monitorato, questo perché l'impatto dei farmaci antipertensivi sul rischio di ipotensione e di caduta potrebbe essere più pronunciato nella vita reale rispetto ai trial dove i pazienti sono attentamente seguiti. Nei pazienti molto anziani può essere appropriato iniziare il trattamento

in monoterapia, aumentando in modo graduale le dosi e considerare, quando opportuno, le combinazioni terapeutiche precostituite al fine di semplificare il più possibile gli schemi terapeutici⁹. In particolare l'utilizzo di due farmaci antipertensivi dovrebbe essere attentamente monitorato nei soggetti anziani con disordini neurodegenerativi come la malattia di Parkinson, dove è frequente avere ipotensione ortostatica associata ad ipertensione durante il clinostatismo. L'utilizzo del monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa o del controllo domiciliare della pressione arteriosa da parte dei caregiver potrebbe aiutare in tal senso³³⁸.

Tutti i farmaci antipertensivi potrebbero essere indicati nel soggetto anziano, ma è importante tenere conto delle comorbidità che potrebbero necessitare dell'utilizzo di alcune classi farmacologiche, basti pensare ai betabloccanti nei pazienti con coronaropatia. È ragionevole limitare l'utilizzo di diuretici dell'ansa e alfabloccanti a causa della loro associazione con il rischio di cadute. I diuretici ed i calcioantagonisti potrebbero essere preferiti nell'ipertensione sistolica isolata e, alla luce delle considerazioni suggerite dallo studio HYVET, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina ed i diuretici tiazidici hanno pari dignità rispetto ai calcioantagonisti nel trattamento dell'ipertensione arteriosa negli ottuagenari⁹.

Un altro aspetto assolutamente cruciale è quello di monitorizzare la funzione renale, poiché l'inizio del trattamento antipertensivo, soprattutto se con dosaggi eccessivi, potrebbe determinare un peggioramento del filtrato glomerulare. Il monitoraggio di possibili eventi avversi e della tollerabilità dei farmaci va soprattutto ricercato nei pazienti grandi anziani dove giocano un ruolo importante la polifarmacoterapia e le possibili interazioni farmacologiche.

DIABETE

Il diabete colpisce circa il 25% dei soggetti dopo i 65 anni e tale percentuale aumenterà rapidamente nelle prossime decadi anche nei paesi in via di sviluppo³⁴⁴. La gestione di tale condizione nel soggetto anziano richiede la valutazione non solo degli aspetti clinici ma anche psicosociali e funzionali. I soggetti anziani con diabete presentano con maggior frequenza le comuni sindromi geriatriche come il declino cognitivo, la depressione, il dolore cronico, il rischio di cadute e la polifarmacoterapia, tutte condizioni che vanno ricercate poiché possono influenzare la qualità di vita, l'autonomia funzionale e, quindi, le scelte terapeutiche nel paziente anziano. Considerando ciò, è imperativo evitare le ipoglicemie e scegliere i target glicemici più appropriati in base al paziente che si dovrà gestire.

Trattamento e scelte terapeutiche

Come riportato nell'ultima versione degli Standard Italiani per la cura del diabete e, ancor più recentemente, nell'ultimo documento della American Diabetes Association (ADA), l'approccio non farmacologico andrebbe incoraggiato nei pazienti anziani. In particolare, risulta fondamentale sia un apporto nutrizionale adeguato, soprattutto nella componente proteica, che l'esecuzione di un'attività motoria regolare caratterizzata sia da esercizi aerobici che di resistenza. Ovviamente tutto ciò va personalizzato e adeguato a quelle che sono le limitazioni nel soggetto anziano, come la disfagia, la sarcopenia e le difficoltà alla deambulazione^{345,346}.

Per quanto attiene alla terapia farmacologica, è imperativo nel soggetto anziano soprattutto se fragile, preferire farmaci con basso rischio di ipoglicemia. Il sovra-trattamento del diabete nel soggetto anziano è, purtroppo, una pratica molto diffusa, ma anche impropria; bisognerebbe invece cercare di semplificare i regimi terapeutici complessi, sia per evitare le ipoglicemie che le possibili interazioni farmacologiche. Per tale motivo, le recenti linee guida dell'ADA propongono target glicemici ragionati sostanzialmente sovrapponibili a quelli del precedente documento di consenso (Tabella 19) e chiariscono le indicazioni alla semplificazione terapeutica. Quest'ultima va particolarmente considerata nei pazienti molto complessi, fragili, soprattutto se istituzionalizzati e con patologie croniche oramai giunte in fase terminale³⁴⁵.

Come riportato dalle varie società scientifiche, i farmaci da considerare nel soggetto anziano sono sostanzialmente gli stessi dei pazienti con età inferiore³⁴⁵⁻³⁴⁷, tuttavia bisogna porre particolare attenzione agli aspetti di fragilità e quindi al rischio di eventi di ipoglicemia che possono incidere negativamente sulla prognosi^{348,349} (Tabella 20). A tal riguardo, gli anziani con diabete hanno un'aumentata frequenza di episodi di ipoglicemia severa o addirittura fatale e nel paziente anziano fragile, anche a causa di una ridotta percezione dei

sintomi, l'ipoglicemia correla con un aumentato rischio di cadute, di decadimento cognitivo e di eventi CV^{350,351}.

È pertanto fondamentale sia il controllo domiciliare della glicemia, educando il paziente o i suoi caregiver all'utilizzo dei glucometri, sia la formazione del personale sanitario per i pazienti lungodegenti o istituzionalizzati.

IPERCOLESTEROLEMIA

L'ipercolesterolemia è associata ad un aumento della mortalità per patologie CV in tutte le fasce di età¹¹. Con il progressivo invecchiamento della popolazione generale si è assistito ad un'aumentata prevalenza di pazienti anziani con dislipidemia¹¹. L'utilizzo di farmaci ipocolesterolemizzanti è ridotto nella popolazione anziana per problemi legati sia alla prescrizione di tali farmaci che all'aderenza alla terapia³⁵²⁻³⁵⁴, sebbene il rischio CV globale sia particolarmente aumentato proprio nelle fasce ad età più avanzate che maggiormente beneficerebbero di tali terapie^{11,352}.

Dati derivati da trial clinici hanno dimostrato una riduzione degli eventi CV ottenuta con interventi farmacologici ipolipemizzanti anche in sottopopolazioni di soggetti anziani. Una recente metanalisi su una popolazione complessiva di 244 090 pazienti, di cui 21 492 ultra-75enni e trattati con

Tabella 19. Obiettivi glicemici nel paziente anziano.

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

ADL, attività di base della vita quotidiana; HbA_{1c}, emoglobina glicata; IADL, attività strumentali della vita quotidiana. Modificata da American Diabetes Association³⁴⁵.

Tabella 20. Approccio alla terapia non insulinica del diabete nel paziente anziano.

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

DPP4, dipeptidil peptidasi 4; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; GLP-1, glucagon-like peptide-1; NYHA, New York Heart Association; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2. Modificata da Incalzi et al.³⁴⁷.

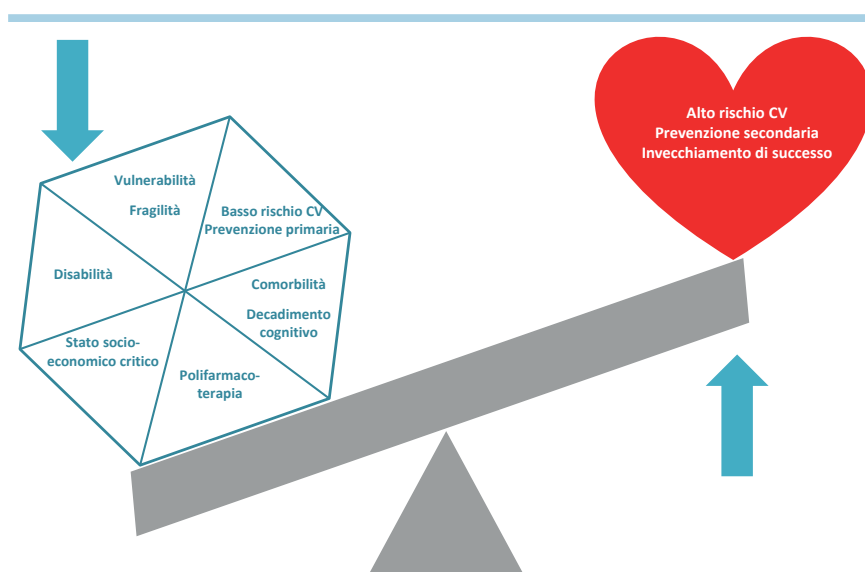


Figura 28. Fattori che condizionano l'indicazione al trattamento con statina nel paziente anziano. CV, cardiovascolare.

statine (55%), ezetimibe (29%) e inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9) (16%), ha dimostrato efficacia di tali terapie nel ridurre gli eventi CV maggiori tra i pazienti al di sopra e al di sotto dei 75 anni in maniera comparabile³⁵⁵. Le più attuali linee guida supportano soprattutto l'utilizzo delle statine in pazienti con documentata aterosclerosi, mentre dati meno solidi sono disponibili per gli altri farmaci ipolipemizzanti e per l'inizio di tali terapie in prevenzione primaria in pazienti ultra-75enni¹¹. Infatti, l'indicazione all'inizio della terapia con statine in soggetti di età >75 anni in prevenzione primaria presenta una classe di raccomandazione IIb ed un livello di evidenza B secondo le linee guida europee¹¹.

Interventi sugli stili di vita, promuovendo diete povere di grassi e ricche di vegetali e attività fisica aerobica regolare, sono indicati anche nella popolazione anziana ma risentono della scarsa aderenza soprattutto nei pazienti con comorbidità, con limitazione funzionale e cognitiva.

L'utilizzo di statine può associarsi ad alcuni eventi avversi che coinvolgono più frequentemente i muscoli scheletrici, specialmente nel paziente anziano fragile, per motivi farmacocinetici e a causa della polifarmacoterapia, aumentando il numero di possibili interazioni tra farmaci e incrementando anche la possibilità di effetti avversi^{11,352,353}. Pertanto, è ragionevole iniziare la terapia con statine al dosaggio più basso, soprattutto in pazienti già trattati con molti farmaci e con insufficienza renale, aumentando il dosaggio lentamente e valutando l'associazione con ezetimibe per raggiungere i valori target di colesterolo LDL¹¹.

In ogni caso, data l'eterogeneità dell'invecchiamento e le scarse evidenze ottenute sulle popolazioni più fragili, la scelta terapeutica deve essere assolutamente personalizzata. Il paziente ultra-75enne con invecchiamento di successo va trattato seguendo le indicazioni che si usano nella popolazione adulta, soprattutto se presenta un elevato rischio CV. Nella popolazione anziana con invecchiamento fisiologico o con fragilità di grado variabile, occorre una più ampia valutazione multidimensionale che tenga conto dello stato funzionale, nutrizionale, del numero e della severità delle comorbidità associate, dello stato cognitivo, di quello socio-economico e del numero di farmaci già assunti dal paziente³⁵³.

Nella Figura 28 sono riportati i possibili fattori che possono influenzare la decisione di iniziare una terapia ipocolesterolemizzante nel paziente anziano.

Take home messages

- Limitate sono le evidenze della letteratura nei diversi contesti di comorbidità, politrattamenti e fragilità nei soggetti anziani.
- Sono stati sviluppati diversi strumenti per identificare la fragilità che consentono una più accurata previsione prognostica.
- Ipertensione, diabete mellito e dislipidemia rappresentano i fattori di rischio cardiovascolare che, in aggiunta all'età, impattano maggiormente sullo stato di salute dell'anziano.
- Nel paziente anziano la scelta terapeutica deve essere personalizzata tenendo conto dello stato funzionale e nutrizionale e delle comorbidità associate.

3.3

Il punto sulla prevenzione cardiovascolare nella donna

Maria Grazia Modena¹, Elisa Lodi^{1,2}

¹Centro P.A.S.C.I.A. (Programma Assistenziale Scompenso cardiaco, Cardiopatie dell'Infanzia e A rischio),
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, AOU Policlinico di Modena

²Servizio di Medicina dello Sport, Azienda USL di Modena

G Ital Cardiol 2021;22(5 Suppl 1):e66-e70

Le malattie cardiovascolari (MCV) sono state tradizionalmente considerate in un'ottica "androcentrica", trascurandone non solo l'innegabile impatto clinico nel sesso femminile, ma anche le indiscutibili differenze tra i due sessi in termini di suscettibilità, manifestazione clinica, risposta alla terapia e prognosi.

Le MCV rappresentano la principale causa di morte e disabilità del sesso femminile nei paesi occidentali³⁵⁶, dato ampiamente sconosciuto e spesso sottovalutato da gran parte dei professionisti del settore sanitario, così come dalla maggioranza della popolazione femminile, che continua a considerare il tumore al seno la principale minaccia alla propria salute. Un'indagine condotta da Eikon Strategic Consulting su un campione rappresentativo della popolazione italiana tra i 40 e i 70 anni, allo scopo di comprendere la percezione maschile e femminile del rischio cardiovascolare, ha documentato che nell'immaginario collettivo il cuore è considerato una problematica maschile, al contrario i tumori un problema femminile. In particolare, 8 italiane su 10 non sanno che le MCV sono la prima causa di morte per il sesso femminile mentre 6 su 10 indicano il tumore e il 74% considera il rischio cardiovascolare un problema maschile. Della stessa convinzione anche gli uomini: solo il 21% pensa che la prima causa di morte per le donne siano le MCV, mentre ben il 77% è convinto che il rischio cardiovascolare sia, quasi, un'esclusiva maschile.

Ancora più sconosciuta, e sottovalutata, è poi l'importanza della medicina di genere nell'ottica della prevenzione e del trattamento delle MCV: se è infatti vero che uomini e donne possono incorrere nelle medesime malattie, sono ormai inconfutabili le evidenze che esistono sostanziali differenze tra i due sessi in termini di rischio, sintomi, terapia e prognosi.

Le donne, infatti, presentano diversa suscettibilità ad alcuni fattori di rischio cardiovascolare, oltre ad essere suscettibili ad alcuni ad esse peculiari³⁵⁷; presentano più tipicamente sintomi diversi, che unitamente all'errata percezione del proprio rischio cardiovascolare le porta ad avere un primo contatto medico più tardivo. Tutto ciò innesca conseguenze terapeutiche e prognostiche inevitabilmente svantaggiose, anche per il fatto che la donna tende a sviluppare le MCV circa 7-10 anni dopo l'uomo, quando è più anziana e fragile e con maggiori comorbidità che possono condizionare le scelte terapeutiche. Per tutti questi motivi, le donne tendono a ricevere meno trattamenti di rivascolarizzazione, terapia medica ottimizzata, vanno più frequentemente incontro a complicanze e sono esposte a maggior mortalità per MCV (Figura 29).

Nonostante i dati poco incoraggianti soprariportati, dato confortante, e allo stesso preoccupante, è che la maggior parte delle MCV (fino all'80%) potrebbe essere efficacemente

prevenuta. Dal punto di vista pratico, prevenire la comparsa di suddette condizioni significa sostanzialmente essere consapevoli ed individuare i fattori di rischio cardiovascolare per poterli correttamente trattare e correggere, attraverso strategie comportamentali e farmacologiche.

I FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE NELLE DONNE

Fattori di rischio tradizionali

La peculiarità delle MCV nelle donne rispetto agli uomini inizia già dalla maggiore vulnerabilità ad alcuni fattori di rischio cardiovascolare³⁵⁷ (Figura 30). Infatti, i fattori di rischio cardiovascolare tradizionali non modificabili (età, sesso, familiarità, etnia, storia di precedenti eventi cardiovascolari) sono valevoli per entrambi i sessi, così come la maggior parte dei fattori di rischio cardiovascolare tradizionali modificabili (ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete, fumo, obesità, sedentarietà), seppure per alcuni di quest'ultimi si siano registrate differenze di genere in termini di rischio relativo. In particolare, ipertensione arteriosa, diabete e fumo di sigaretta sono veri e propri "super fattori di rischio" per le donne rispetto agli uomini a parità di esposizione³⁵⁷⁻³⁵⁹, elemento che deve essere assolutamente considerato quando si parla di correzione e trattamento degli stessi. Entrando più nel dettaglio, è stato dimostrato che alla donna basta fumare un terzo delle sigarette dell'uomo per essere esposta al medesimo livello di rischio; il profilo di rischio cardiovascolare appare peggiore nelle pazienti diabetiche rispetto ai pazienti diabetici di sesso maschile, ma addirittura anche rispetto alle coetanee femmine con precedente storia di cardiopatia ischemica infartuale (Figura 31).

Fattori di rischio "emergenti"

Oltre ai suddetti fattori di rischio cardiovascolare tradizionali, la donna è esposta ad una quota aggiuntiva di rischio per il proprio sistema cardiovascolare collegata a fattori di rischio cardiovascolare "emergenti" che hanno dimostrato essere preponderanti ed aver maggior impatto nel sesso femminile. Le malattie autoimmuni, ad esempio, sono condizioni più tipicamente femminili visto il ruolo immunostimolante degli estrogeni, sono associate ad un maggior rischio di MCV, probabilmente per lo stato di infiammazione cronica sistemica, che potrebbe essere responsabile di un processo aterosclerotico più precoce e accelerato. Anche l'ansia, la depressione, le condizioni di stress cronico e/o post-traumatico sono condizioni che colpiscono maggiormente le donne. Sono, questi

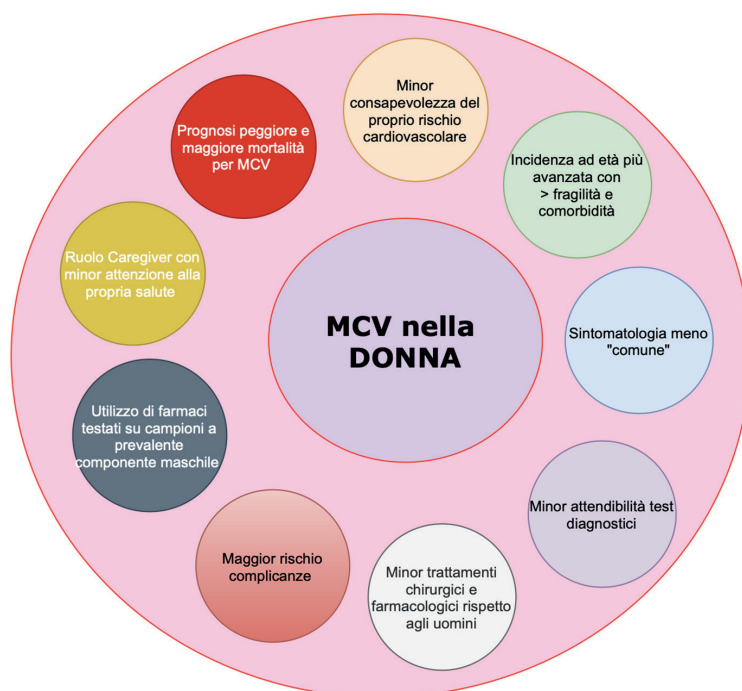


Figura 29. Le malattie cardiovascolari (MCV) nella donna.

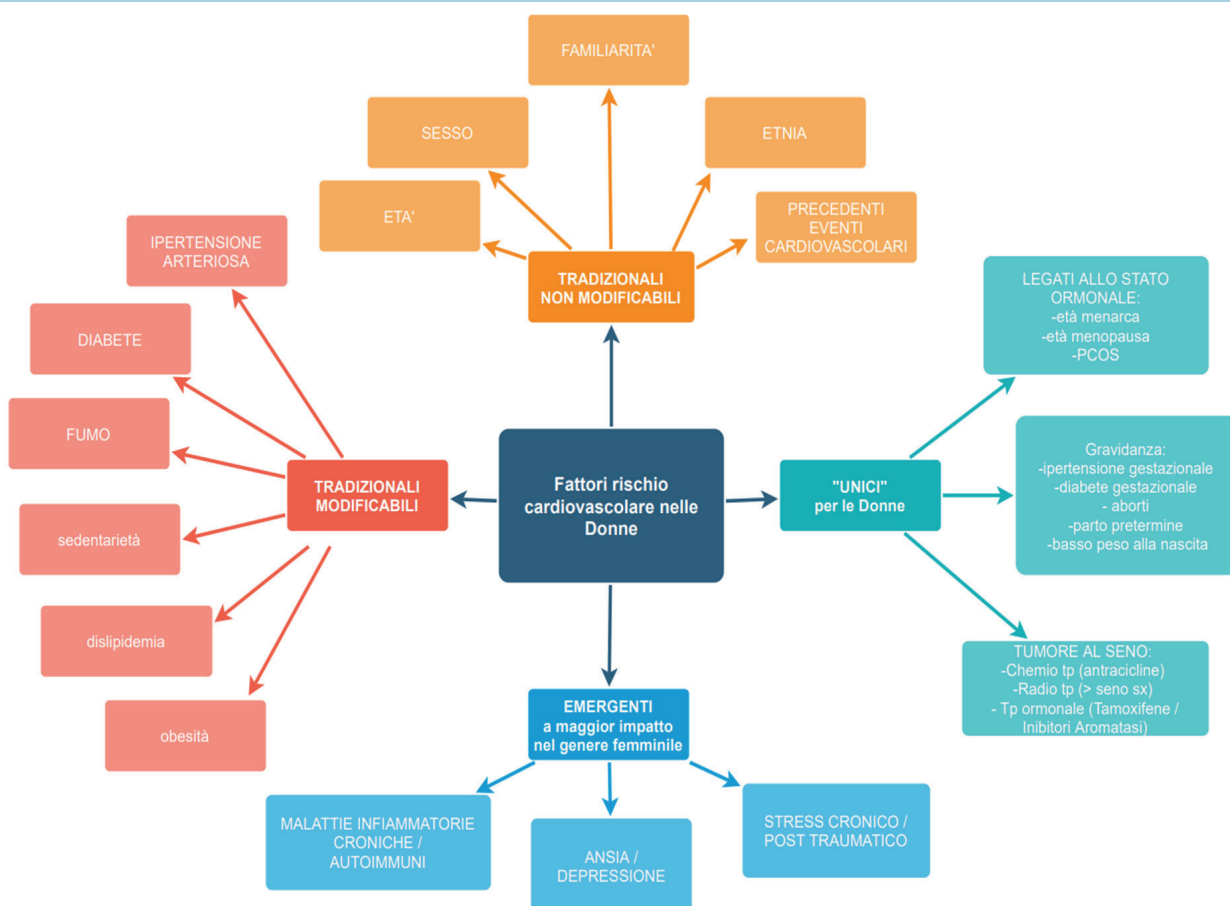


Figura 30. I fattori di rischio cardiovascolare nella donna. PCOS, sindrome dell'ovaio policistico; tp, terapia.

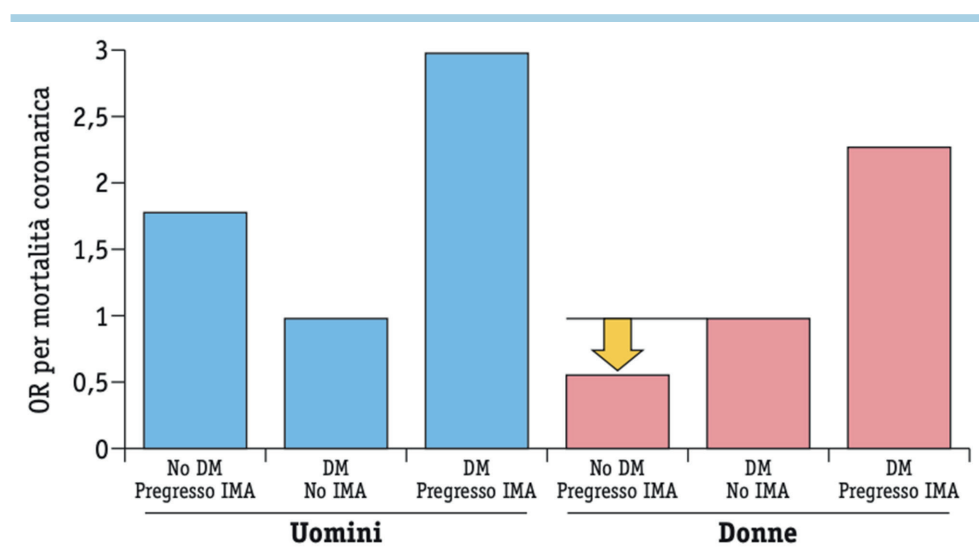


Figura 31. Mortalità per malattie cardiovascolari in uomini e donne con e senza diabete e con e senza storia di precedente infarto miocardico. DM, diabete mellito; IMA, infarto miocardico acuto; OR, odds ratio. Modificata da Anand et al.³⁵⁹.

ultimi, responsabili di una maggior esposizione del sistema cardiovascolare, sia mediante meccanismi diretti, sia indirettamente comportando una maggior tendenza a stili di vita poco salutari (fumo, alcool, sedentarietà) e conseguentemente profili metabolici più sfavorevoli (obesità, dislipidemia, diabete).

Fattori di rischio genere-specifici

Vi sono poi dei fattori di rischio cardiovascolare legati al genere, e quindi "unici" e specifici della donna. Alcuni di questi sono legati alla fase ormonale della vita della donna. Com'è noto, infatti, la vita della donna è caratterizzata da diverse fasi, scandite da importanti cambiamenti dell'assetto ormonale con influenze sull'intero organismo, e dunque, anche sull'apparato cardiovascolare. Tra questi, l'età del menarca può influenzare il futuro profilo di rischio cardiovascolare della donna. Secondo i risultati di uno studio di coorte condotto dai ricercatori di Oxford sulla popolazione inglese, il rapporto tra età del menarca e rischio di MCV è a forma di U, con probabilità di aumento in caso di menarca precoce (<10 anni), ma anche tardivo (>17 anni), ed incremento del rischio relativo rispettivamente del 27% e 23% rispetto a menarca a 13 anni³⁶⁰. Non solo, anche l'età della menopausa³⁶¹ (fisiologica o iatrogena) influenza il rischio cardiovascolare, in particolare, la menopausa precoce (<45 anni) si associa ad un maggior rischio, contrariamente alle donne con menopausa ad esordio più tardivo (>50 anni). Anche altre condizioni ormonali, come la sindrome dell'ovaio policistico, caratterizzata da una condizione di iper-androgenismo, può compromettere la salute cardiovascolare della donna in età più giovane (tra i 30 e i 40 anni). Stando a una ricerca pubblicata sullo *European Journal of Preventive Cardiology*, le donne fra i 30 e i 40 anni che ne soffrono hanno un rischio cardiovascolare più alto del 19% rispetto alle coetanee che non hanno disturbi ovarici, essendo più soggette a sovrappeso/obesità, ipertensione, diabete, dislipidemia e quindi sindrome metabolica³⁶².

Tra i fattori genere-specifici vi sono eventi legati alla gravidanza, ed in particolare ad alcune possibili complicanze gravi-

diche³⁶³. Alcuni eventi avversi che possono verificarsi durante la gravidanza (ipertensione gestazionale, diabete gestazionale, parto prematuro, aborto, ritardo di crescita fetale) possono fungere da predittori del rischio cardiovascolare e metabolico attuale e futuro della donna, ed in alcuni casi anche del nascituro. Le donne con storia anamnestica di preeclampsia sembrano avere un rischio raddoppiato di MCV entro 5-15 anni dalla gravidanza ed addirittura quadruplicato di sviluppare ipertensione arteriosa. Anche una storia di diabete in gravidanza può essere una spia di aumentato rischio di diabete, ma anche di MCV sia per la madre che per il bambino. Uno studio danese pubblicato sul *British Medical Journal* ha osservato che nelle mamme con diabete aumentava il rischio di ipertensione e MCV e che per i loro figli aumentava il rischio di MCV precoci (prima dei 50 anni) del 29% rispetto ai coetanei figli di donne senza diabete³⁶⁴.

Non bisogna poi dimenticare il tumore al seno. La patologia neoplastica e le MCV sono entità fortemente correlate, già a partire dai fattori di rischio e alla maggior incidenza con l'avanzare dell'età. Anche dal punto di vista dello screening vi sono elementi associativi importanti, in particolare, il rilievo di calcificazioni arteriose mammarie alla mammografia, seppur non rivesta importanza dal punto di vista oncologico (a differenza delle calcificazioni parenchimali), può invece fungere da importante strumento di stratificazione del rischio cardiovascolare della paziente, senza necessità di costi o esposizione a radiazioni aggiuntive. Vi sono infatti crescenti evidenze che correlano il grado e l'estensione delle calcificazioni arteriose mammarie con l'entità delle calcificazioni delle arterie coronariche alla tomografia computerizzata coronarica³⁶⁵. Inoltre, anche il trattamento del tumore mammario, sia chemioterapico (soprattutto con antracicline), che radioterapico (soprattutto in caso di patologia al seno sinistro) ma anche ormonale (tamoxifene e/o inibitori delle aromatasi) possono andare a condizionare lo stato di salute del sistema cardiovascolare delle pazienti.

Dunque, quando si va ad analizzare il rischio cardiovascolare delle donne per poterne impostare adeguate strategie

di prevenzione, sia primaria che secondaria, la stratificazione non può non tenere conto dell'esistenza di fattori di rischio cardiovascolare genere-specifici ma anche del diverso impatto nei due sessi dei fattori di rischio cardiovascolare tradizionalmente considerati.

STRATEGIE DI PREVENZIONE

Molti dei fattori di rischio cardiovascolare sono modificabili, e proprio andando a correggere questi è possibile prevenire fino all'80% delle MCV, con conseguenti vantaggi clinici per l'individuo, la comunità, ma anche per la sostenibilità del sistema sanitario.

Sicuramente, il primo passo, fondamentale, per un'efficace prevenzione cardiovascolare della donna è quello di renderla consapevole di essere a rischio per le MCV, proprio come l'uomo, e di sensibilizzare le donne all'evidenza che gli stessi fattori di rischio cardiovascolare alla base delle MCV sono quelli implicati nel rischio del cancro al seno (e non solo) e delle sue recidive. La diminuzione dei casi e il miglioramento prognostico del tumore al seno sono un esempio concreto di come la percezione del rischio da parte delle donne sia stato il motore di una prevenzione vincente. Se le donne si rendessero conto che si muore di cuore 3 volte di più rispetto alla totalità dei tumori, e almeno quanto l'uomo, forse la loro percezione del rischio cardiovascolare aumenterebbe e con essa la prevenzione.

Le strategie di prevenzione comprendono interventi comportamentali e farmacologici (Figura 32)³⁶⁶. Gli interventi sullo stile di vita sono i medesimi nei due sessi e comprendono sostanzialmente un adeguato regime alimentare,

l'abolizione dell'abitudine tabagica, la limitazione dell'assunzione di sostanze alcoliche ed uno stile di vita attivo (comprensivo di almeno 150 min alla settimana di attività fisica aerobica moderata o 75 min alla settimana di attività fisica severa, così come raccomandato dalle principali Società Scientifiche)^{67,366}.

Per quanto riguarda gli interventi farmacologici, il problema dell'approccio di genere diviene più importante, in quanto occorre tenere conto della fase della vita riproduttiva della donna, dei non rari effetti collaterali (soprattutto di farmaci antipertensivi, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e calcioantagonisti) e di eventuali comorbidità che possono colpire la donna, che risulta essere tipicamente colpita da MCV in età più avanzata.

CONCLUSIONI

L'esistenza di differenze immunitarie e biologiche tra uomo e donna è una nozione consolidata sebbene in continua evoluzione. La recente pandemia COVID-19 ha fornito un'ulteriore prova dell'importanza della medicina di genere³⁶⁷, ancora troppo spesso misconosciuta e sottovalutata.

Per quanto riguarda il campo delle MCV, queste sono state tradizionalmente considerate con un'impostazione "androcentrica". Tutto ciò non è più accettabile, essendo disponibili evidenze inconfutabili del fatto che le donne presentano un profilo di rischio cardiovascolare genere-correlato peculiare e, spesso, più complesso, hanno un decorso clinico differente rispetto all'uomo e necessitano di terapia personalizzata. Dunque, anche gli interventi di prevenzione devono necessariamente tenere conto di queste differenze di genere, per po-

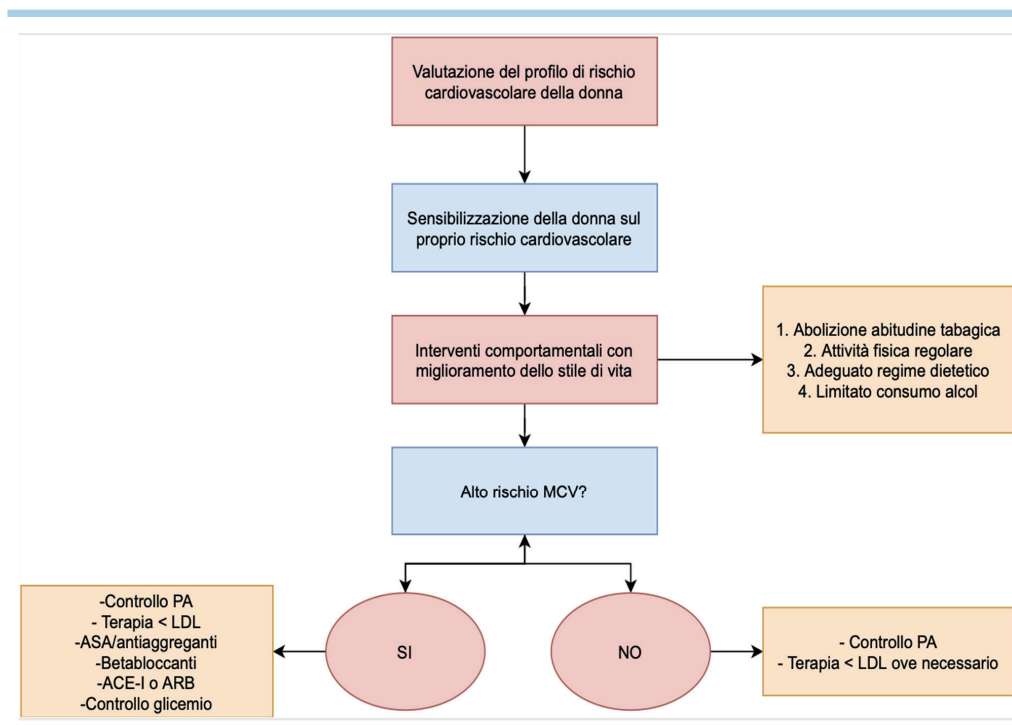


Figura 32. Algoritmo per la prevenzione cardiovascolare nelle donne.

ACE-I, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina; ASA, acido acetilsalicilico; LDL, lipoproteine a bassa densità; MCV, malattie cardiovascolari; PA, pressione arteriosa. Modificata da Mosca et al.³⁶⁶.

ter attuare una stratificazione del rischio puntuale e corretta, potendo di conseguenza applicare delle strategie preventive concretamente efficaci.

Un primo passo è il processo di sensibilizzazione delle donne all'evidenza che gli stessi fattori di rischio responsabili del cancro del seno (e non solo) e delle sue recidive, sono i medesimi responsabili anche del rischio cardiovascolare, sia in termini di prevenzione primaria che secondaria. Se solo il mondo femminile si rendesse conto che muore di cuore tanto quanto l'uomo ed addirittura 3 volte di più che per tutti i tumori messi insieme, forse la percezione del rischio cardiovascolare aumenterebbe, e con essa, la prevenzione.

Take home messages

- L'importanza della medicina di genere in termini di prevenzione e trattamento delle malattie cardiovascolari è tutt'oggi sottovalutata.
- Oltre ai fattori di rischio tradizionali, quelli peculiari della donna sono rappresentati da: menarca precoce, sindrome dell'ovaio policistico, stress post-traumatico e malattie autoimmuni (maggiormente prevalenti nel sesso femminile).
- Gli interventi sui fattori di rischio maggiori e sullo stile di vita sono i medesimi nei due sessi, mentre quelli farmacologici devono tenere conto in particolare della vita riproduttiva e delle comorbidità tipiche del sesso femminile.

PARTE 4 – CONDIZIONI CLINICHE SPECIFICHE

4.1

Prevenzione nel post-infarto

Ciro Indolfi¹, Pasquale Perrone Filardi²

¹Università degli Studi "Magna Graecia", Catanzaro

²Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli

G Ital Cardiol 2021;22(5 Suppl 1):e71-e75

La malattia cardiovascolare, di cui l'aterosclerosi coronarica è la maggiore espressione, è responsabile di più di 4 milioni di morti all'anno in Europa⁶⁷. Sia gli uomini che le donne sono colpiti in egual misura, sebbene al di sotto dei 65 anni di età la patologia coronarica sia più frequente negli uomini⁶⁷. È inoltre particolarmente importante sottolineare come anche nelle donne la causa più frequente di mortalità è la patologia cardiovascolare, da causa aterosclerotica in età avanzata, da altre cause (es. dissezione coronarica) nelle donne di età <50 anni.

Dai dati della letteratura la malattia coronarica è fortemente correlata a fattori di rischio, alcuni dei quali sono immutabili (come età, sesso, familiarità), altri modificabili in tutto o almeno parzialmente (come ipertensione arteriosa, obesità, inattività fisica, fumo, diabete mellito, dislipidemie). L'insieme dei trattamenti farmacologici per la prevenzione secondaria di pazienti con un pregresso evento coronarico o con una documentata coronaropatia clinicamente significativa, si è arricchito nelle ultime decadi di classi di farmaci che si sono dimostrati efficaci nel ridurre mortalità e morbilità e nel migliorare gli outcome e la qualità di vita. Per esempio la possibilità di utilizzare un trattamento antitrombotico più aggressivo (prasugrel e ticagrelor o anticoagulanti orali diretti a bassa dose) rispetto all'uso della sola aspirina, farmaci per il trattamento del colesterolo oltre alle statine ad alta intensità (ezetimibe ed inibitori di PCSK9), farmaci antipertensivi, farmaci usati per il trattamento del diabete che hanno dimostrato un'efficacia sulla riduzione degli eventi cardiovascolari e i nuovi farmaci usati, in associazione a quelli classici, per il trattamento dello scompenso cardiaco, sono interventi farmacologici alla base della riduzione di nuovi eventi coronarici e cerebrovascolari fatali e non fatali⁶⁷. A tutto ciò deve essere

aggiunto il grande interesse sul cambiamento dello stile di vita: alimentazione adeguata e povera di grassi saturi, mantenimento di un indice di massa corporea considerato normale e una regolare attività fisica, sono basi fondamentali, in particolare della prevenzione secondaria nel post-infarto⁶⁷.

Il *primum movens* di ogni prevenzione, sia primaria che secondaria, è l'inserimento del paziente in una categoria di rischio. Questo ci permette una valutazione scientifica ed oggettiva della situazione del paziente e l'inizio di una terapia farmacologica più o meno aggressiva.

La categoria dei pazienti coinvolta in questo capitolo è catalogata come a rischio molto alto, perché si tratta di pazienti che hanno già avuto un evento e quindi una malattia coronarica nota (Tabella 21). In questi casi la possibilità di sviluppare un nuovo evento a 10 anni è $\geq 10\%$ ⁶⁷.

ATTIVITÀ FISICA E MODIFICHE DELLO STILE DI VITA

La prima indicazione è un cambiamento dello stile di vita che consiste in una dieta sana a basso contenuto di grassi saturi con particolare utilizzo di prodotti integrali, verdura, frutta e pesce ed un'adeguata attività fisica (3.5-7 h di attività fisica moderatamente intensa a settimana o 30-60 min quasi tutti i giorni). A questo si deve associare l'assoluta astinenza dal fumo, il mantenimento di valori pressori <140/90 mmHg e il mantenimento del peso forma (indice di massa corporea 20-25 kg/m² e circonferenza vita <94 cm negli uomini e <80 cm nelle donne). Le principali raccomandazioni sulle modifiche dello stile di vita sono riassunte nella Tabella 22 e consigliate nelle ultime linee guida europee sul trattamento delle sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST²⁰⁷.

Tabella 21. Rischio cardiovascolare in pazienti nel post-infarto.

Rischio molto alto	Pazienti che presentano uno dei seguenti: • Malattia cardiovascolare (CVD) documentata clinicamente o inequivocabilmente con tecniche di imaging: – CVD documentata clinicamente include: precedente infarto miocardico acuto, sindrome coronarica acuta, rivascolarizzazione coronarica o rivascolarizzazione di altre arterie, ictus, attacco ischemico transitorio o arteriopatie periferiche; – CVD documentata inequivocabilmente con tecniche di imaging include la presenza di segni che possono essere predittori di eventi clinici come la presenza di placche coronariche critiche documentate alla coronarografia o alla tomografia computerizzata coronarica (malattia coronarica multivasale è considerata come la presenza di stenosi >50% in due vasi epicardici maggiori), o placche carotidee documentate all'ecografia (non sono incluse alterazioni carotidee come l'aumento dello spessore intima-media). • Diabete mellito con danno d'organo come proteinuria o associato a maggiori fattori di rischio come fumo, marcata ipercolesterolemia o marcata ipertensione. • Insufficienza renale cronica severa (filtrato glomerulare <30 ml/min/1.73 m²). • Score di rischio calcolato $\geq 10\%$.
--------------------	--

Tabella 22. Modifiche dello stile di vita.

- Il miglioramento dello stile di vita in aggiunta ad un'appropriate terapia farmacologica è raccomandato per ridurre tutte le cause di mortalità e morbidità cardiovascolare e migliorare la qualità di vita.
- Interventi cognitivo-comportamentali sono raccomandati per aiutare i pazienti a conseguire un sano stile di vita.
- Esercizi multidisciplinari di riabilitazione cardiaca sono raccomandati come mezzo efficace per i pazienti con malattia coronarica per raggiungere uno stile di vita sano e fronteggiare i fattori di rischio per ridurre tutte le cause di mortalità e morbidità cardiovascolare e migliorare la qualità di vita.
- Coinvolgere figure professionali multidisciplinari (cardiologi, fisioterapisti, medici di medicina generale, farmacisti, psicologi, dietisti) per raggiungere gli obiettivi preposti.
- Gli interventi psicologici sono raccomandati per migliorare i sintomi di depressione in pazienti coronaropatici e migliorare la qualità di vita.
- La vaccinazione antinfluenzale annuale è raccomandata nei pazienti con malattia coronarica, specialmente nelle persone anziane, per ridurre le comorbidità.

Adattata da Collet et al.²⁰⁷.

In caso di pazienti con infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), particolare attenzione è rivolta alla riabilitazione post-infarto³⁶⁸. Un'ampia metanalisi ha dimostrato, infatti, che l'allenamento fisico come parte di un programma di riabilitazione cardiaca è associato a una riduzione del 22% del tasso di mortalità cardiaca in pazienti con sindrome coronarica acuta³⁶⁹.

TERAPIA ANTIAGGREGANTE

Dopo un'angioplastica coronarica nel paziente con infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) la doppia terapia antiaggregante (DAPT), con un farmaco potente come prasugrel o ticagrelor in associazione ad aspirina, in assenza di controindicazioni è raccomandata per 12 mesi indipendentemente dal tipo di stent impiantato. In specifici scenari clinici la durata della doppia antiaggregazione può essere più lunga (>12 mesi) o più breve (<12 mesi) e modificata con farmaci più o meno potenti. Le modifiche in genere sono dettate dal rischio ischemico o emorragico del paziente: se il rischio emorragico è molto elevato, la DAPT può essere somministrata anche per 3-6 mesi²⁰⁷. Al contrario, sulla base dei risultati degli studi DAPT (Dual Antiplatelet Therapy) e PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior

Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis In Myocardial Infarction 54), in pazienti con sindrome coronarica acuta che hanno tollerato la DAPT senza complicanze emorragiche, una terapia prolungata per più di 12 mesi può essere presa in considerazione in pazienti ad alto rischio trombotico e senza un aumento del rischio di sanguinamenti maggiori o pericolosi per la vita. Infatti, per quanto riguarda la prevenzione secondaria dopo 1 anno da un evento acuto, le linee guida 2020 sull'NSTEMI²⁰⁷ hanno aggiornato da una classe IIb a una classe IIa, la raccomandazione di aggiungere un secondo antitrombotico all'aspirina, sulla base degli studi COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies)³⁷⁰ (rivaroxaban 2.5 mg bid) PEGASUS-TIMI 54³⁷¹ (ticagrelor 60 mg bid) e DAPT³⁷² (prasugrel 10 mg/die o clopidogrel 75 mg/die) (Tabella 23). Questi farmaci dovrebbero essere usati quando il rischio ischemico del paziente è alto in assenza di complicanze emorragiche maggiori durante il primo anno di DAPT.

L'uso concomitante di un inibitore della pompa protonica è raccomandato nei pazienti in monoterapia con aspirina, DAPT, doppia terapia antitrombotica, tripla terapia antitrombotica o anticoagulanti orali ad alto rischio di sanguinamento gastrointestinale al fine di ridurre il rischio di sanguinamento gastrico²⁰⁷.

Tabella 23. Opzioni di trattamento per l'estensione della doppia terapia antitrombotica o antiplastrina nei pazienti con infarto.

Farmaco	Dose	Indicazione	NNT (outcome ischemici)	NNH (outcome emorragici)
Regime di doppia terapia antitrombotica per l'estensione del trattamento (include ASA 75-100 mg/die)				
Rivaroxaban + ASA (studio COMPASS)	2.5 mg bid	Pazienti con CAD o PAD sintomatica ad alto rischio di eventi ischemici	77	84
Regime di doppia terapia antiplastrina per l'estensione del trattamento (include ASA 75-100 mg/die)				
Clopidogrel + ASA (studio DAPT)	75 mg/die	Post-infarto in pazienti che hanno tollerato la DAPT per 1 anno	63	105
Prasugrel + ASA (studio DAPT)	10 mg/die (5 mg/die se peso <60 kg o età >75 anni)	Post-PCI per infarto miocardico in pazienti che hanno tollerato la DAPT per 1 anno	63	105
Ticagrelor + ASA (studio PEGASUS-TIMI 54)	60/90 mg bid	Post-infarto in pazienti che hanno tollerato la DAPT per 1 anno	84	81

ASA, aspirina; CAD, malattia coronarica; DAPT, doppia terapia antiaggregante; NNH, number needed to harm; NNT, number needed to treat; PAD, arteriopatia periferica; PCI, angioplastica coronarica.

Per quanto riguarda il trattamento dello STEMI, la DAPT con aspirina e un inibitore del recettore P2Y₁₂ (da preferire prasugrel o ticagrelor) deve essere continuata per 12 mesi dopo un'angioplastica primaria. Dopo il trattamento fibrinolitico non seguito da angioplastica, la terapia con clopidogrel e aspirina dovrebbe essere continuata per almeno 1 mese ma anche in questo caso è preferibile prolungare la DAPT per 12 mesi³⁶⁸. Nei pazienti sottoposti ad angioplastica dopo trombolisi (di salvataggio o farmaco-invasiva) la DAPT deve essere continuata per 12 mesi. In caso di trombolisi, nell'immediato, il farmaco di scelta in associazione all'aspirina è il clopidogrel, ma dopo un periodo di tempo (arbitrariamente stabilito in 48h) è possibile utilizzare un inibitore più potente da continuare per i successivi 12 mesi³⁶⁸.

Nei pazienti ad alto rischio emorragico, pur non essendoci studi dedicati, è ragionevole ridurre la DAPT a 6 mesi, o meno, per ridurre il rischio emorragico senza grosse implicazioni sul rischio ischemico. Nei pazienti ad alto rischio trombotico anche per lo STEMI può essere considerato il prolungamento della DAPT. Nello studio DAPT³⁷² la percentuale di pazienti con STEMI è dell'11%, non così ampia da dare delle precise indicazioni sul prolungamento della DAPT con clopidogrel o prasugrel a 30 mesi anziché a 12 mesi come previsto. Per questi farmaci, quindi, non esistono precise raccomandazioni nelle linee guida. Pazienti con precedente STEMI, invece, rappresentano più del 50% della popolazione dello studio PEGASUS-TIMI 54³⁷¹: in accordo con i dati disponibili, la durata del-

la DAPT con aspirina e ticagrelor oltre i 12 mesi (fino a 3 anni) si può considerare in pazienti che tollerano bene la DAPT e hanno contemporaneamente un elevato rischio ischemico ed un accettabile rischio emorragico³⁶⁸. Nello studio ATLAS ACS 2-TIMI 51 (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis in Myocardial Infarction 46)³⁷³ (n=15526, 50% STEMI), rivaroxaban a basse dosi (2.5 mg bid), in aggiunta ad aspirina e clopidogrel, ha ridotto l'endpoint primario composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico o ictus, ma anche mortalità per tutte le cause, ad un follow-up medio di 12 mesi. La trombosi dello stent è stata ridotta di un terzo. Tuttavia, questo è stato associato ad un aumento di 3 volte dei sanguinamenti maggiori non correlati a bypass aortocoronarico e dell'emorragia intracranica. Questa strategia potrebbe essere adottata in pazienti selezionati con un rischio emorragico molto basso (classe IIb) (Figure 33 e 34).

DISLIPIDEMIA

Il colesterolo LDL rappresenta il fattore causale delle patologie cardiovascolari su base aterosclerotica, come dimostrato da un'ampia serie di evidenze sperimentali, epidemiologiche, di randomizzazione mendeliana e di intervento. È proprio per questi motivi e per tutti gli studi che successiva-

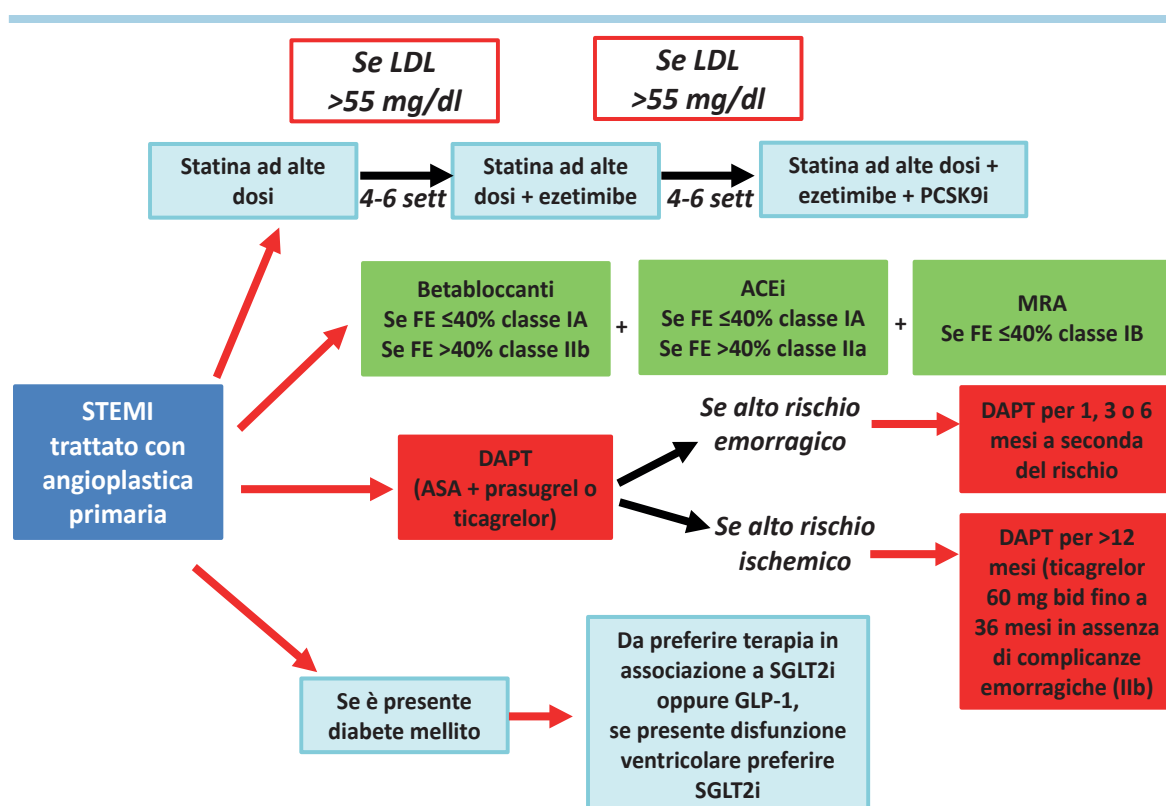


Figura 33. Terapia farmacologica per la prevenzione secondaria consigliata dalle linee guida europee 2017 sull'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI)³⁶⁸.

ACEi, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ASA, aspirina; DAPT, doppia terapia antiaggregante; FE, frazione di eiezione; GLP-1, glucagon-like peptide-1; LDL, lipoproteine a bassa densità; MRA, antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi; PCSK9i, inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9; SGLT2i, inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2.

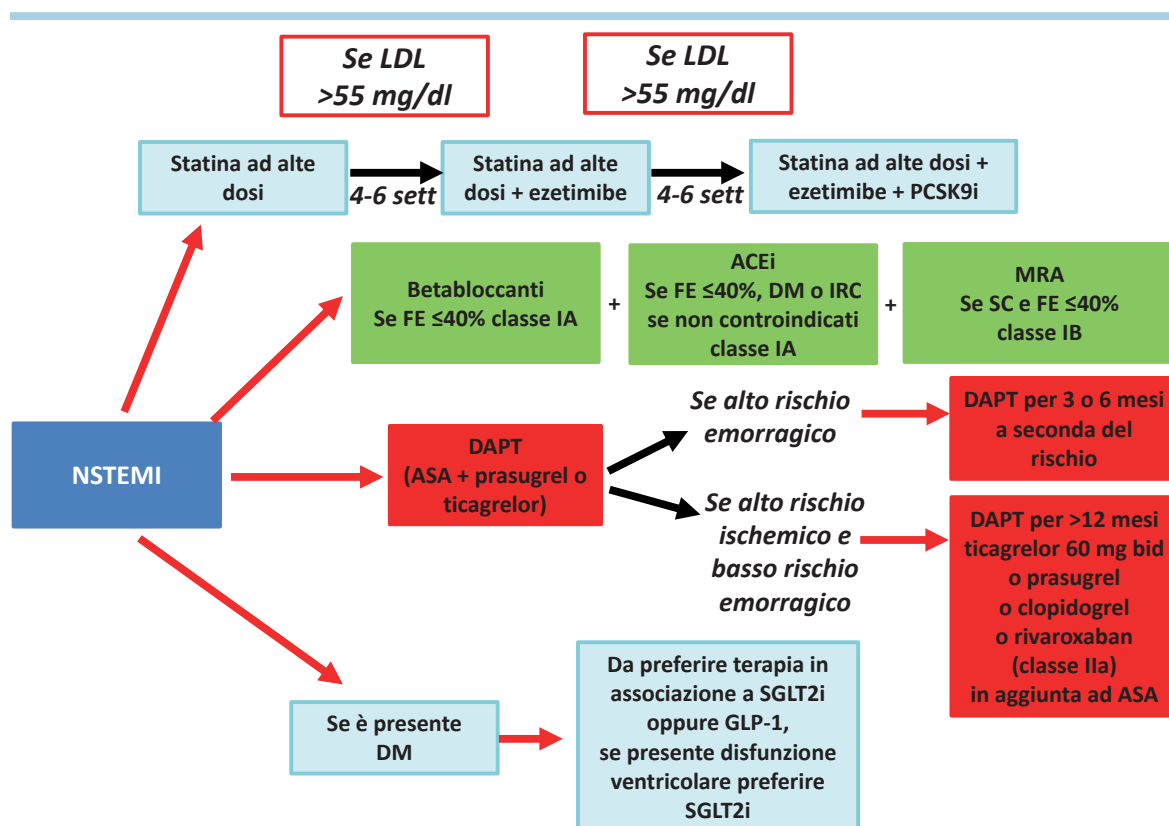


Figura 34. Terapia farmacologica per la prevenzione secondaria consigliata europee 2020 sull'infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI)²⁰⁷. ACEi, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ASA, aspirina; DAPT, doppia terapia antiaggregante; DM, diabete mellito; FE, frazione di eiezione; GLP-1, glucagon-like peptide-1; IRC, insufficienza renale cronica; LDL, lipoproteine a bassa densità; MRA, antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi; PCSK9i, inibitori della proteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9; SC, compenso cardiaco; SGLT2i, inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2.

mente hanno correlato la riduzione dei valori di colesterolo LDL attraverso l'utilizzo di farmaci alla riduzione degli eventi cardiovascolari, che è stata conosciuta la frase "the lower, the better" alla base di ogni programma di prevenzione secondaria. La terapia con statine per la riduzione del colesterolo LDL è la pietra miliare di ogni terapia dell'infarto miocardico: ormai in tutte le unità coronariche la statina ad alto dosaggio è inserita nella fase acuta del trattamento dell'infarto, indipendentemente dai valori di LDL (Figure 33 e 34). Per i pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica, alte dosi di atorvastatina hanno dimostrato di ridurre la frequenza degli eventi periprocedurali sia nei pazienti naïve che in quelli trattati in terapia cronica con statine²⁰⁷. I pazienti nel post-infarto sono classificati, infatti, come pazienti a rischio molto alto e devono mantenere un valore di colesterolemia target <55 mg/dl (<1.4 mmol/l) o almeno ridurre del 50% il valore basale se i valori di colesterolo LDL sono compresi tra 70-135 mg/dl (1.8-3.5 mmol/l)¹¹. Le ultime linee guida europee 2020 sull'NSTEMI, inoltre, sottolineano che, se l'evento in atto è una recidiva di infarto in meno di 2 anni da una prima sindrome coronarica acuta durante l'assunzione del massimo dosaggio tollerato di statina, la terapia deve essere ancora più aggressiva con valori di colesterolemia LDL target <40 mg/dl (<1 mmol/l) (classe IIb)²⁰⁷. Se durante il follow-up il paziente non raggiunge i valori target di colesterolo LDL, è

necessario introdurre farmaci più potenti. Se dopo 4-6 settimane di terapia con statine non è stato raggiunto il valore target di colesterolo LDL, il primo step è l'aggiunta di ezetimibe. Il farmaco riduce gli eventi cardiovascolari anche nei pazienti diabetici, ma non ha impatto sulla mortalità¹¹. Se dopo 4-6 settimane di trattamento con statine/ezetimibe i valori di colesterolo LDL target non sono raggiunti, i farmaci consigliati in associazione sono gli inibitori di PCSK9. L'utilizzo di questi farmaci (alirocumab ed evolocumab) riduce gli eventi cardiovascolari e notevolmente i valori di colesterolo, con piccolo o nullo impatto sulla mortalità come hanno mostrato i risultati dello studio FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) ed ODYSSEY OUTCOMES^{162,374}. L'utilizzo di questi farmaci permette il raggiungimento di valori di colesterolemia LDL veramente molto bassi. Possono essere usati anche singolarmente in caso di intolleranza vera alle statine. Livelli molto bassi di colesterolo sono generalmente ben tollerati e associati a un minor numero di eventi, ma l'alto costo degli inibitori di PCSK9, insostenibile per molti sistemi sanitari, e la sicurezza a lungo termine sconosciuta, ne hanno finora determinato un uso limitato.

Negli ultimi anni sono stati sviluppati altri farmaci innovativi per il trattamento del colesterolo come l'acido bempedoico o l'inclisiran. L'acido bempedoico inibisce l'ATP ci-

trato liasi (ACL) – enzima coinvolto nella sintesi epatica del colesterolo – con conseguente riduzione della biosintesi del colesterolo nel fegato e dei livelli di colesterolo LDL in circolo. L'acido bempedoico potrà essere utilizzato nei pazienti intolleranti alle statine o in quelli nei quali la terapia con statine ed ezetimibe non è sufficiente a raggiungere il target terapeutico di LDL. Nel dicembre 2020 è stato approvato dalla Commissione Europea l'inclisiran per il trattamento dei pazienti adulti con ipercolesterolemia o dislipidemia mista. Il farmaco è il primo e unico siRNA (*small-interfering RNA*) approvato in Europa, che può essere somministrato 2 volte l'anno ed è un altro importante progresso nel trattamento e la cura dei pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica ad alto ed altissimo rischio.

IPERTENSIONE ARTERIOSA

L'ipertensione è un fattore di rischio prevalente nei pazienti con infarto e, di conseguenza, dovrebbe essere ben controllata. Oltre ai cambiamenti nello stile di vita, inclusa la riduzione dell'assunzione di sale, l'aumento dell'attività fisica e la perdita di peso, deve essere iniziata la farmacoterapia con un target di pressione arteriosa sistolica <140 mmHg³⁶⁸. In generale è importante mantenere i valori seguendo le ultime linee guida sull'ipertensione⁹ (Tabella 24).

DIABETE MELLITO

Una metanalisi di 102 studi prospettici ha mostrato che il diabete mellito conferisce un rischio doppio per malattie cardiovascolari, patologia coronarica, ictus ischemico e morte per cause cardiovascolari, indipendentemente da altri fattori di rischio. Il rischio di eventi cardiovascolari è maggiore nelle donne e in età più giovane. Il rischio, inoltre, è maggiore nei pazienti con diabete di lunga durata e complicanze microvascolari, tra cui malattia renale o proteinuria. L'elevato rischio di malattia coronarica inizia a livelli di glucosio al di sotto dei valori cut-off per il diabete (<7 mmol/l, <126 mg/dl) e aumenta con l'aumentare dei livelli di glucosio⁶⁵. In presenza di

diabete mellito, il sesso femminile non è protettivo contro la malattia coronarica prematura, come si verifica nella popolazione generale. Per la prima volta nella storia del diabete mellito, ci sono dati da diversi trial clinici randomizzati che indicano benefici cardiovascolari derivanti dall'uso di agenti ipoglicemizzanti in pazienti con malattia cardiovascolare o con un rischio cardiovascolare alto e molto alto.

In questi casi è indicata una strategia farmacologica più aggressiva preferendo, quando possibile, farmaci antiipertensivi più potenti come prasugrel o ticagrelor. Nei pazienti diabetici viene suggerita, in corso di sindrome coronarica acuta, la seguente terapia¹⁰:

- empagliflozin, canagliflozin e dapagliflozin riducono gli eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete e malattia cardiovascolare o in quelli a rischio cardiovascolare molto elevato/elevato. In generale è un effetto di tutti i farmaci della famiglia delle gliflozine. Nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra sono da preferire gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2);
- liraglutide, semaglutide e dulaglutide riducono gli eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete e malattia cardiovascolare o che sono ad alto rischio cardiovascolare. Anche in questo caso abbiamo un effetto di classe da parte degli analoghi del recettore del *glucagon-like peptide-1* (GLP-1).

Le linee guida indicano però, come regola generale, più avanzata è la malattia cardiovascolare, più anziano è il paziente, più lunga è la durata del diabete e più comorbidità sono presenti, meno rigoroso dovrebbe essere il controllo glicemico²⁰⁷.

SCOMPENSO CARDIACO

Nei pazienti che presentano nel post-infarto una riduzione della frazione di eiezione (<40%) è fortemente consigliata la terapia con i farmaci classici che rappresentano una pietra miliare dello scompenso cardiaco come gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori), i betabloccanti e gli antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi (MRA). Queste categorie di farmaci riducono la mortalità cardiovascolare e per tutte le cause e la morbidità cardiovascolare. Per molti anni non ci sono state novità sulla terapia dello scompenso, fino alla pubblicazione dello studio PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) che ha dimostrato l'efficacia dell'utilizzo di sacubitril/valsartan nel trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione (HFrEF)³⁷⁵. Sacubitril/valsartan è indicato nei pazienti con HFrEF al posto degli ACE-inibitori allo scopo di ridurre il rischio di ospedalizzazioni per scompenso e morte nei pazienti che rimangono sintomatici nonostante terapia con ACE-inibitori, betabloccanti e MRA (raccomandazione di classe IB)³⁷⁶. È interessante notare come alcuni farmaci che sono nati come farmaci antidiabetici si sono rivelati efficaci nel trattamento di una patologia cardiovascolare quale lo scompenso cardiaco. In maniera sorprendente alcuni studi hanno documentato un effetto favorevole degli inibitori di SGLT2, o gliflozine, in termini di outcome associati allo scompenso cardiaco. I risultati degli studi controllati randomizzati di sicurezza cardiovascolare ottenuti con le gliflozine nei pazienti diabetici in relazione all'effetto sullo scompenso

Tabella 24. Valori di pressione arteriosa target.

- Si raccomanda che il primo obiettivo del trattamento sia abbassare la PA a valori <140/90 mmHg in tutti i pazienti e, a condizione che il trattamento sia ben tollerato, i valori target dovrebbero essere ≤130/80 mmHg nella maggior parte dei pazienti.
- Nei pazienti di età <65 anni in trattamento con farmaci antipertensivi, si raccomanda che i valori di PAS siano abbassati a un range di 120-129 mmHg nella maggior parte dei pazienti.
- Nei pazienti più anziani (di età ≥65 anni) trattati con farmaci antipertensivi:
 - Si raccomanda che la PAS sia mantenuta in un intervallo compreso tra 130 e 139 mmHg.
 - Si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti collaterali.
 - Questi obiettivi pressori sono consigliati per pazienti a qualsiasi livello di rischio CV e nei pazienti con e senza MCV accertata.

CV, cardiovascolare; MCV, malattia cardiovascolare; PA, pressione arteriosa; PAS, pressione arteriosa sistolica.
Adattata da Williams et al.⁹

hanno innescato l'attivazione di un denso programma di sperimentazione per valutare il potenziale beneficio su questo outcome anche nei pazienti non affetti da diabete.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio EMPEROR-Reduced (Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction)³⁷⁷. Il trattamento con empagliflozin ha portato ad una riduzione del rischio di morte cardiovascolare o ospedalizzazioni in pazienti con HFrEF (frazione di eiezione <40%) con e senza diabete. Questo studio conferma i dati pubblicati degli studi VERTIS CV (Ertugliflozin Efficacy and Safety Cardiovascular Outcomes)³⁷⁸ e DAPA-HF (Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure)³⁷⁹. Tutti gli studi portano ulteriori evidenze a supporto dell'impiego degli inibitori di SGLT2 ed aprono grandi prospettive per i pazienti con HFrEF con o senza diabete mellito di tipo 2. Le linee guida europee¹¹ suggeriscono quindi ora l'uso delle gliflozine (o degli analoghi del recettore del GLP-1, sulla base delle caratteristiche del singolo paziente) come i farmaci di prima scelta per i pazienti con diabete e nota malattia cardiovascolare o rischio cardiovascolare elevato, o in alternativa come seconda scelta da associare alla metformina nei pazienti che già la assumono.

Take home messages

- Il paziente con infarto miocardico deve essere considerato a rischio molto alto, pertanto la prevenzione deve essere più aggressiva per evitare nuovi possibili eventi.
- Il primo intervento da effettuare riguarda le modifiche dello stile di vita: mantenimento di un adeguato indice di massa corporea, attività fisica costante, astensione dal fumo e corretta alimentazione sono alla base di ogni trattamento terapeutico.
- La terapia antitrombotica è alla base della prevenzione secondaria: in caso di rischio ischemico elevato la duplice terapia antiaggregante può essere mantenuta per più di 12 mesi. Inoltre, è importante l'utilizzo, in associazione all'aspirina, degli inibitori del recettore P2Y₁₂ più potenti come prasugrel e ticagrelor. In alcuni pazienti è possibile associare all'aspirina il rivaroxaban a basse dosi (2.5 mg bid).
- Il colesterolo LDL è direttamente correlato con il rischio di malattia cardiovascolare. Se dopo terapia massimale con statine il livello target di colesterolemia LDL (<55 mg/dl) non è stato raggiunto, è indicata l'associazione con ezetimibe o successivamente con inibitori di PCSK9. Nei pazienti con ricorrenza di sindrome coronarica acuta entro 2 anni da un primo evento, può essere consigliato un target di colesterolo LDL <40 mg/dl. Nuovi farmaci come l'acido bempedoico e l'inclisiran saranno disponibili nell'armamentario terapeutico per le dislipidemie.
- La pressione arteriosa deve essere tenuta strettamente sotto controllo con un target di pressione arteriosa sistolica <140 mmHg.
- Nei pazienti diabetici in corso di sindrome coronarica acuta è preferibile usare farmaci si sono dimostrati efficaci nel ridurre gli eventi cardiovascolari come le gliflozine (inibitori di SGLT2) o gli analoghi del recettore del glucagon-like peptide 1). In caso di disfunzione ventricolare sinistra sono da preferire gli inibitori di SGLT2.
- L'utilizzo di farmaci come sacubitril/valsartan o empagliflozin rappresenta un'ulteriore arma per il trattamento dei pazienti che sviluppano insufficienza cardiaca nel post-infarto (frazione di eiezione ≤40%).
- La prevenzione secondaria è l'arma migliore che possediamo per evitare ulteriori eventi cardiovascolari.

PARTE 4 – CONDIZIONI CLINICHE SPECIFICHE

4.2

Scompenso cardiaco

Giovanna Gallo

*Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Sapienza Università di Roma,
U.O.C. Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Andrea, Roma*

G Ital Cardiol 2021;22(5 Suppl 1):e77-e79

Lo scompenso cardiaco rappresenta la prima causa di ospedalizzazione negli individui di età >65 anni, con un numero stimato di ricoveri di circa 1 milione ogni anno e costi di gestione che ammontano al 3% delle spese complessive dei sistemi sanitari nazionali nei paesi occidentali²⁰.

L'identificazione precoce dei fattori di rischio e delle patologie cardiovascolari che più comunemente possono condurre allo sviluppo di scompenso cardiaco rappresenta pertanto un aspetto fondamentale della gestione di questa patologia e deve essere considerata parte integrante delle strategie di prevenzione cardiovascolare. Un particolare sforzo dovrebbe essere rivolto all'attuazione di programmi di screening per una diagnosi tempestiva di quelle condizioni quali ipertensione arteriosa, diabete mellito e dislipidemia, che sono coinvolte sia direttamente che indirettamente, come fattori di rischio per aterosclerosi e malattia coronarica, nello sviluppo dello scompenso cardiaco.

Nei soggetti con fattori di rischio cardiovascolare o con storia di malattie cardiovascolari è inoltre di fondamentale importanza mettere in atto delle precise strategie di follow-up, programmando visite di controllo seriate con lo scopo di identificare ed eventualmente trattare tempestivamente lo scompenso cardiaco sin dagli stadi più precoci e asintomatici. Negli ultimi 30 anni, infatti, diversi farmaci ad azione sui principali sistemi neuroendocrini coinvolti nella fisiopatologia dello scompenso cardiaco, quali il sistema renina-angiotensina-aldosterone, il sistema nervoso simpatico e il sistema dei peptidi natriuretici, si sono dimostrati in grado di rallentare l'evoluzione della malattia, riducendo il rimodellamento cardiaco, il consumo di ossigeno a livello dei miocardiociti, il riassorbimento idrosalino a livello dei tubuli renali e il conseguente sovraccarico di volume e, in ultima analisi, la progressione della disfunzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro e delle altre camere cardiache^{221,380}.

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB), i beta-bloccanti, gli antagonisti del recettore dei mineralocorticoidi e, più recentemente, gli inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilina (ARNi) composti dall'associazione di un ARB (valsartan) con un inibitore della neprilina (sacubitril) si sono infatti dimostrati in grado di modificare la prognosi nello scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta (<40%, HFrEF), riducendo la mortalità cardiovascolare e le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco acuto, guadagnandosi così il titolo di "disease-modifying therapy"^{376,380,381}.

Nei pazienti affetti da scompenso cardiaco a frazione d'eiezione preservata (>50%, HFpEF), tuttavia, non sono stati ottenuti benefici significativi con le medesime classi farma-

cologiche. Tra le varie ipotesi generate per spiegare i risultati ottenuti in questa categoria, la più accreditata è rappresentata dal fatto che all'interno dell'HFpEF sono racchiusi diversi fenotipi clinici particolarmente complessi, fra i quali cardiomiopatie infiltrative (es. amiloidosi cardiaca), patologie cardiometaboliche (diabete mellito, sindrome metabolica), soggetti anziani con numerose comorbilità (insufficienza renale cronica, fibrillazione atriale). Sulla base di queste considerazioni, è auspicabile che studi clinici futuri siano disegnati in modo da arruolare specifici sottogruppi di pazienti con fenotipi ben caratterizzati e omogenei in cui impiegare trattamenti farmacologici mirati³⁸².

Una recente metanalisi condotta su 30882 pazienti affetti da HFpEF ha mostrato che il trattamento con inibitori neuroendocrini è in grado di ridurre in maniera significativa l'incidenza dell'outcome primario composito di mortalità e ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e quello secondario correlato alle ospedalizzazioni, senza tuttavia raggiungere la significatività in relazione all'endpoint di mortalità analizzata separatamente³⁸³.

NUOVE CLASSI FARMACOLOGICHE: GLI INIBITORI DEL COTRASPORTATORE SODIO-GLUCOSIO DI TIPO 2

Negli ultimi anni risultati incoraggianti nel HFpEF sono stati ottenuti con l'impiego di una nuova classe farmacologica, gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2). Al di là della riduzione dei valori glicemici e della perdita di peso, che costituiscono una conseguenza diretta dell'inibizione del riassorbimento del glucosio a livello del tubulo renale prossimale, diversi meccanismi fisiopatologici sono stati proposti per spiegare gli effetti di questi nuovi farmaci, fra cui la riduzione della pressione arteriosa, il miglioramento del metabolismo cardiaco e della funzione endoteliale, l'aumento della degradazione lisosomiale e dell'autofagia, l'inibizione del sistema nervoso simpatico, la prevenzione del danno da ischemia/riperfusion e del rimodellamento cardiaco³⁸⁴ (Figura 35).

Lo studio DAPA-HF (Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction) ha arruolato 4744 pazienti con HFpEF in classe funzionale NYHA II-IV randomizzati a ricevere dapagliflozin o placebo. Nei pazienti trattati con dapagliflozin è stata dimostrata una riduzione del 26% dell'outcome composito primario di peggioramento dello scompenso cardiaco (ospedalizzazioni o necessità di terapia infusione) e morte cardiovascolare (hazard ratio [HR] 0.74, intervallo di confidenza [IC] 95% 0.65-0.85; p<0.001). Nel gruppo sottoposto a trattamento attivo è stata inoltre ottenu-

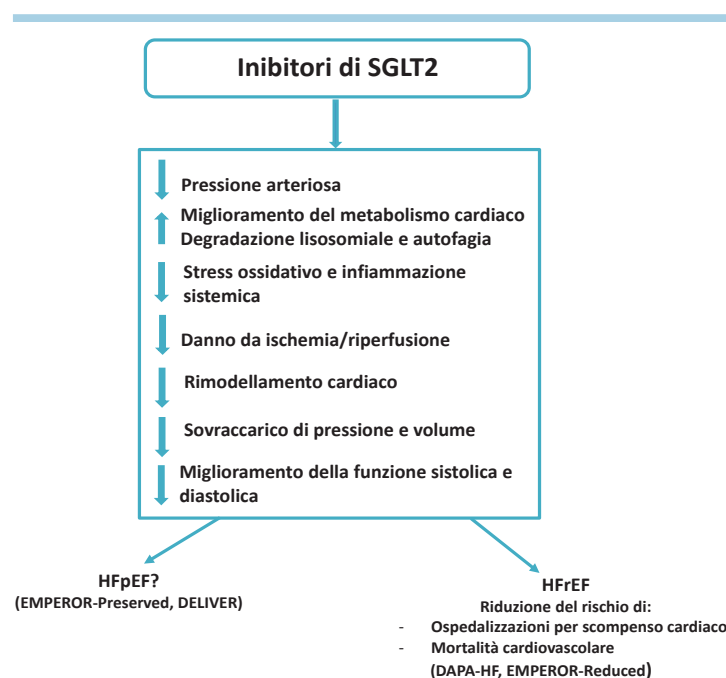


Figura 35. Effetti degli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2).
HFpEF, scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata; HFrEF, scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta.

ta una riduzione significativa degli endpoint di riacutizzazione di scompenso cardiaco (HR 0.70, IC 95% 0.59-0.83) e mortalità cardiovascolare (HR 0.83, IC 95% 0.71-0.97) analizzati separatamente, indipendentemente dalla presenza di diabete mellito al momento dell'arruolamento¹⁹⁵.

Risultati analoghi sono stati ottenuti nel trial EMPEROR-Reduced (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction), condotto su 3730 pazienti con HFrEF in classe NYHA II-IV. Nei pazienti trattati con empagliflozin è stata dimostrata una riduzione significativa dell'outcome primario composito di mortalità cardiovascolare e ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (HR 0.75, IC 95% 0.65-0.86; $p < 0.001$) rispetto al placebo indipendentemente dalla presenza di diabete mellito. Inoltre, nel gruppo sottoposto a trattamento attivo è stata evidenziata una progressione più lenta nel declino della funzione renale (filtrazione glomerulare -0.55 ml/min/1.73 m² per anno nei pazienti trattati con empagliflozin vs. -2.28 ml/min/1.73 m² nel gruppo placebo; $p < 0.001$), associata ad una riduzione del rischio di outcome renali¹⁹⁶.

Una recente metanalisi che ha incluso i pazienti arruolati negli studi DAPA-HF ed EMPEROR-Reduced ha valutato l'efficacia degli inibitori di SGLT2 in specifici sottogruppi in base alla presenza di diabete mellito di tipo 2, età, sesso, trattamento con ARNi, classe funzionale NYHA, pregresse ospedalizzazioni, funzionalità renale. Nella popolazione complessiva gli inibitori di SGLT2 hanno dimostrato una riduzione del 13% della mortalità per tutte le cause (HR 0.87, IC 95% 0.77-0.98; $p = 0.018$), del 14% della mortalità cardiovascolare (HR 0.86, IC 95% 0.76-0.98; $p = 0.027$) e del 26% del rischio di mortalità cardiovascolare e ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (HR 0.74, IC 95% 0.68-0.82; $p < 0.0001$). I benefici di questa classe farmacologica sono stati confermati in tutti i sot-

togruppi analizzati³⁸⁵. Sebbene solo una piccola percentuale di pazienti fosse trattata con ARNi (19% nello studio EMPEROR-Reduced e 10% nel DAPA-HF), l'interazione fra queste classi farmacologiche potrà rappresentare una promettente strategia terapeutica.

Sulla base di tali evidenze, le ultime linee guida americane raccomandano l'impiego degli inibitori di SGLT2 come farmaci di prima scelta nel trattamento dell'HFrEF³⁸¹.

Per quanto riguarda invece l'impiego nell'HFpEF, modelli sperimentali hanno dimostrato un miglioramento della funzione diastolica e del metabolismo cardiaco e una riduzione dell'ipertrofia cardiaca e del sovraccarico di pressione e volume negli animali trattati con inibitori di SGLT2.

Attualmente sono in corso gli studi EMPEROR-Preserved³⁸⁶ e DELIVER³⁸⁷ che valuteranno gli effetti rispettivamente di empagliflozin e dapagliflozin sulla riduzione di mortalità cardiovascolare e scompenso cardiaco in pazienti diabetici e non affetti da HFpEF.

FOCUS SULLA CARENZA MARZIALE

L'anemia è una condizione molto frequente nello scompenso cardiaco, presente nel 30-70% dei pazienti a seconda delle statistiche analizzate. Sebbene l'anemia sia solitamente considerata una conseguenza dello scompenso cardiaco dovuta a diversi fattori concomitanti (fra cui un ridotto assorbimento di ferro, una ridotta espressione di epcidina e ferroportina a livello intestinale, una diminuzione della produzione di eritropoietina, un'aumentata escrezione renale di transferrina, lo stato infiammatorio generalizzato), può essa stessa contribuire alla sua progressione (Tabella 25). L'anemia rappresenta inoltre un marker della gravità dello scompenso cardiaco e

Tabella 25. Principali cause di carenza marziale nei pazienti affetti da scompenso cardiaco.

Cause	Meccanismi fisiopatologici
Ridotta assunzione di ferro	• Riduzione dell'appetito • Dieta a basso contenuto proteico
Ridotto assorbimento di ferro	• Congestione della mucosa intestinale • Ridotta mobilità intestinale • Ridotta espressione dei trasportatori a livello duodenale
Aumentata perdita di ferro	• Sanguinamento (uso di anticoagulanti e antiaggreganti, gastrite, ulcere intestinali) • Aumentato consumo delle riserve di ferro (sanguinamento cronico, trattamento concomitante con stimolatori dell'eritropoiesi) • Prelievi ematici frequenti • Patologie neoplastiche
Alterato rilascio di ferro	• Sequestro di ferro nel sistema reticoloendoteliale (infiammazione)

un predittore prognostico negativo³⁸⁸. Le linee guida europee e americane hanno identificato livelli di ferritina <100 mg/l come cut-off più accurato per definire una carenza marziale "assoluta". In caso di livelli di ferritina compresi fra 100 e 300 mg/l associati a una saturazione di transferrina <20%, la carenza marziale potrà essere classificata come funzionale in quanto le scorte di ferro, seppur preservate, non vengono trasportate in maniera adeguata dal compartimento intracellulare al circolo ematico^{376,381}. Nello scompenso cardiaco la presenza di carenza marziale è stata associata ad una riduzione della performance funzionale indipendentemente dai livelli di emoglobina, in quanto il ferro svolge un ruolo fondamentale nel trasporto dell'ossigeno come componente dell'emoglobina e nel metabolismo cellulare a livello muscolare come componente della catena respiratoria mitocondriale.

Negli ultimi anni diversi studi, fra cui FAIR-HF (Ferrinjection Assessment in Patients with Iron Deficiency and Chronic Heart Failure) e CONFIRM-HF (Ferric carboxymaltose Evaluation on Performance in Patients with Iron Deficiency in Combination with Chronic Heart Failure), hanno dimostrato come la somministrazione endovenosa di ferro carbossimaltoso in pazienti affetti da scompenso cardiaco e deficit marziale sia in grado di migliorare la classe funzionale NYHA, la qualità di vita e la distanza percorsa al test del cammino di 6 min indipendentemente dai livelli di emoglobina^{389,390}.

Più recentemente lo studio AFFIRM-AHF (A Randomised, Double-blind Placebo Controlled Trial Comparing the Effect of Intravenous Ferric Carboxymaltose on Hospitalisations and Mortality in Iron Deficient Subjects Admitted for Acute Heart Failure) ha valutato gli effetti del ferro carbossimaltoso

sull'outcome composito del totale di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e mortalità cardiovascolare in pazienti con carenza marziale recentemente ospedalizzati per riacutizzazione di scompenso cardiaco. Sebbene la supplementazione di ferro non abbia prodotto un miglioramento significativo dell'outcome primario composito, nei pazienti trattati con ferro carbossimaltoso è stata ottenuta una riduzione significativa delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (rischio relativo 0.74, IC 95% 0.58-0.94; p=0.013) e del composito di mortalità cardiovascolare e prima ospedalizzazione (HR 0.80, IC 95% 0.66-0.98; p=0.030)³⁹¹.

Sulla base di questi dati, la valutazione dell'assetto marziale dovrebbe essere eseguita in maniera sistematica e dovrebbe costituire parte integrante della gestione dei pazienti affetti da scompenso cardiaco.

Take home messages

- Lo scompenso cardiaco rappresenta la prima causa di ospedalizzazione nei soggetti di età >65 anni.
- Per lo scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata, a differenza dello scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta, non sono state ancora identificate terapie efficaci nel ridurre la mortalità e le ospedalizzazioni.
- Recentemente, diversi studi hanno documentato gli effetti benefici del trattamento con inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2).
- La valutazione dell'assetto marziale dovrebbe costituire parte integrante della gestione dei pazienti con scompenso cardiaco.

4.3

Insufficienza renale cronica come fattore di rischio cardiovascolare

Roberto Pontremoli

Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi e IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

G Ital Cardiol 2021;22(5 Suppl 1):e80-e82

Circa il 10% della popolazione mondiale è affetta da malattia renale cronica (MRC) con ampie variazioni territoriali. Sebbene l'invecchiamento sia tradizionalmente associato ad una riduzione della funzione renale, tuttavia i recenti trend in crescita dell'aspettativa di vita nella popolazione generale non bastano, di per sé, a giustificare il rapido aumento di incidenza e prevalenza di MRC osservato negli ultimi anni a livello mondiale ed in particolare in Italia. La crescente prevalenza di fattori di rischio cardiovascolare come il diabete, l'ipertensione, l'obesità e in generale le complicanze aterosclerotiche contribuiscono all'insorgenza ed alla progressione della MRC. I più recenti dati del Registro di Dialisi e Trapianto Europeo indicano che il numero dei pazienti che annualmente iniziano a sottoporsi ad un trattamento sostitutivo dialitico varia considerevolmente nelle regioni, da 30 a oltre 200 per milioni di persone, con prevalenze più elevate nei paesi economicamente più avanzati. La prevalenza di MRC raggiunge valori di 30-50% nei sottogruppi di pazienti a rischio quali gli ipertesi, gli anziani, i diabetici³⁹².

La diagnosi di MRC si basa generalmente sul riscontro di una riduzione del filtrato glomerulare, sulla presenza di albuminuria ovvero sulla presenza di anomalie morfologiche o strutturali dei reni documentate da almeno 3 mesi.

La MRC funge da moltiplicatore del rischio cardiovascolare³⁹³. L'impatto della malattia renale sul profilo di rischio globale del paziente e sulla sua sopravvivenza è facilmente apprezzabile confrontando i tassi di mortalità annua per simili classi di età nella popolazione generale e nei pazienti in dialisi. Il trattamento sostitutivo della funzione renale comporta un drammatico aumento della mortalità. Il fenomeno è ancora più evidente al di sotto dei 65 anni di età (Figura 36)³⁹⁴. L'identificazione precoce del danno renale ed una più aggressiva correzione dei fattori di rischio collegati può avere importanti e favorevoli ricadute sulla salute pubblica³⁹⁵. Giustamente, dunque, le più recenti linee guida sottolineano l'importanza dell'utilizzo di strumenti diagnostici sensibili ed accurati, quali la stima del filtrato glomerulare e/o la quantificazione dell'escrezione urinaria di albumina, al fine di identificare precocemente i soggetti con malattia renale cronica³⁹⁶.

ALBUMINURIA COME FATTORE DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Albuminuria e filtrato glomerulare sono associati in modo indipendente all'eccesso di eventi cardiovascolari e mortalità osservato nei pazienti con MRC (Figura 37)³⁹⁷. È stato dimostrato, inoltre, che la correlazione tra escrezione urinaria di

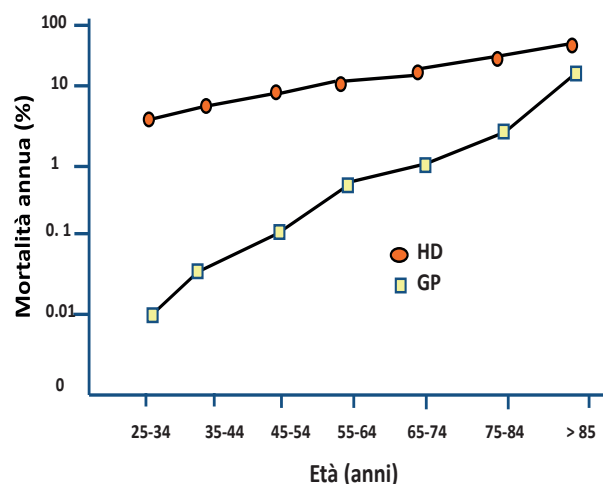


Figura 36. Malattia renale cronica e rischio cardiovascolare. GP, popolazione generale; HD, pazienti in emodialisi. Adattata da Foley et al.³⁹⁴.

albumina e rischio cardiovascolare è lineare e non presenta alcun valore soglia. Da ultimo, è stato dimostrato che le variazioni di albuminuria in corso di trattamento si accompagnano a parallele variazioni del rischio di eventi cardiovascolari, indipendentemente dal controllo pressorio. Anche in virtù di questi risultati, le linee guida internazionali raccomandano che la valutazione dell'escrezione urinaria di albumina e la stima del filtrato glomerulare, indispensabili per la diagnosi di MRC, vengano routinariamente eseguite nei pazienti con ipertensione arteriosa e/o diabete. Viene inoltre ribadito che la riduzione dell'albuminuria costituisce un obiettivo del trattamento, anche indipendentemente dalla riduzione dei valori pressori.

Il termine "microalbuminuria" (ormai abbandonato e sostituito dalla più corretta dizione "albuminuria moderatamente aumentata") fu introdotto per la prima volta da Parving negli anni '70 per indicare un lieve ma anormale aumento dell'escrezione urinaria di albumina al di sotto della soglia di detezione dei comuni reagenti impiegati nell'esame delle urine³⁹⁸. Per convenzione si definisce microalbuminuria persistente un'escrezione urinaria di albumina tra 20 e 200 µg/min (corrispondente a 30-300 mg/die) in assenza di infezioni delle vie urinarie.

Mortalità da ogni causa					Mortalità cardiovascolare				
	ACR <10	ACR 10-29	ACR 30-299	ACR ≥300		ACR <10	ACR 10-29	ACR 30-299	ACR ≥300
eGFR >105	1.1	1.5	2.2	5.0	eGFR >105	0.9	1.3	2.3	2.1
eGFR 90-105	Ref	1.4	1.5	3.1	eGFR 90-105	Ref	1.5	1.7	3.7
eGFR 75-90	1.0	1.3	1.7	2.3	eGFR 75-90	1.0	1.3	1.6	3.7
eGFR 60-75	1.0	1.4	1.8	2.7	eGFR 60-75	1.1	1.4	2.0	4.1
eGFR 45-60	1.3	1.7	2.2	3.6	eGFR 45-60	1.5	2.2	2.8	4.3
eGFR 30-45	1.9	2.3	3.3	4.9	eGFR 30-45	2.2	2.7	3.4	5.2
eGFR 15-30	5.3	3.6	4.7	6.6	eGFR 15-30	14	7.9	4.8	8.1

Figura 37. Biomarcatori di funzione renale e rischio cardiovascolare. I numeri in ogni casella indicano l'incremento di rischio per la specifica condizione di riduzione della velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) e/o aumento dell'albuminuria. ACR, rapporto albumina/creatinina urinario. Modificata da Stevens e Levin³⁹⁷.

Sebbene la raccolta urinaria temporizzata delle 24h costituisca la metodica di riferimento, essa risulta indaginosa e sgradita ai pazienti, pertanto spesso gravata da errori ed inaccuratezze. Pertanto nella pratica clinica si è affermata la scelta di misurare il rapporto albumina/creatinina su campioni urinari al risveglio mattutino. Questa procedura è risultata riproducibile e accurata e mostra un'ottima correlazione con la raccolta temporizzata (delle 24h), pur conservando i vantaggi e la praticità della raccolta "spot". Anche in considerazione del suo costo modesto e della notevole accuratezza diagnostica, la determinazione dell'albuminuria è uno strumento assai utile nell'approccio diagnostico e nella stratificazione del rischio cardiovascolare del paziente iperteso e/o diabetico³⁹⁹.

IL FILTRATO GLOMERULARE COME FATTORE DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Il filtrato glomerulare viene generalmente considerato il metodo migliore per misurare la funzionalità renale e la maggior parte delle organizzazioni scientifiche suggerisce l'uso di equazioni che stimano questo parametro al fine di facilitare la diagnosi e la gestione dell'insufficienza renale cronica. Numerosi studi epidemiologici hanno evidenziato che una riduzione del filtrato glomerulare di grado lieve-moderato non è un riscontro infrequente nella popolazione generale e che la prevalenza di questa condizione aumenta ulteriormente se si considerano soggetti a maggior rischio cardiovascolare. Recentemente, inoltre, è stato dimostrato che la presenza di alterazioni anche modeste della funzionalità renale predice in maniera indipendente una prognosi cardiovascolare sfavorevole. L'aumento del rischio cardiovascolare correlato alla disfunzione renale è in parte riconducibile ad un'aumentata prevalenza di fattori di rischio tradizionali ed in parte legato alla presenza di fattori di rischio emergenti propri della malattia renale in grado di promuovere lo sviluppo del processo aterosclerotico a livello sistemico⁴⁰⁰.

IMPLICAZIONI DIAGNOSTICHE PROGNOSTICHE E TERAPEUTICHE DELLA MALATTIA RENALE CRONICA

La storia naturale della MRC si compie di solito nell'arco di molti anni, nel corso dei quali lungo il continuum cardio-renale vari fattori di rischio cardiovascolare e renale hanno un peso diverso e variabile nel determinare l'incidenza dei vari eventi avversi. Nei pazienti con MRC l'associazione di fattori di rischio cardiovascolare tradizionali ed altri specifici, secondari alla riduzione della funzione renale, concorre allo sviluppo di aterosclerosi accelerata, calcificazioni vascolari e fornisce il razionale patogenetico per un eccesso di mortalità (Figura 38)⁴⁰¹.

Il rene può dunque essere considerato un sensore del rischio cardiovascolare del paziente. La presenza di insufficienza renale cronica comporta un aumento del rischio di 3-5 volte rispetto alla popolazione di pari età. Tale rischio aumenta in modo esponenziale (fino a 200 volte) nei pazienti in dialisi e si riduce nuovamente quando il filtrato glomerulare viene ripristinato dal trapianto di rene.

Gli obiettivi del trattamento del paziente con disfunzione renale sono il rallentamento della progressione della nefropatia cronica e la riduzione delle complicanze cardiovascolari nel lungo termine. Uno stretto controllo pressorio è di fondamentale importanza al fine di rallentare la progressione del danno renale e di prevenire gli eventi cardiovascolari. L'utilizzo di inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone sembra offrire un vantaggio addizionale nel rallentamento della nefropatia. Un approccio multifattoriale volto alla correzione di tutti i fattori di rischio associati alla disfunzione renale e potenzialmente correggibili è infine auspicabile al fine di ottimizzare il profilo di rischio cardiovascolare globale. La prevenzione cardiovascolare e renale nei pazienti con MRC è basata sulla correzione dei fattori di rischio. In base alla gravità del coinvolgimento renale alcune classi di farmaci assumono un ruolo specifico e addizionale.

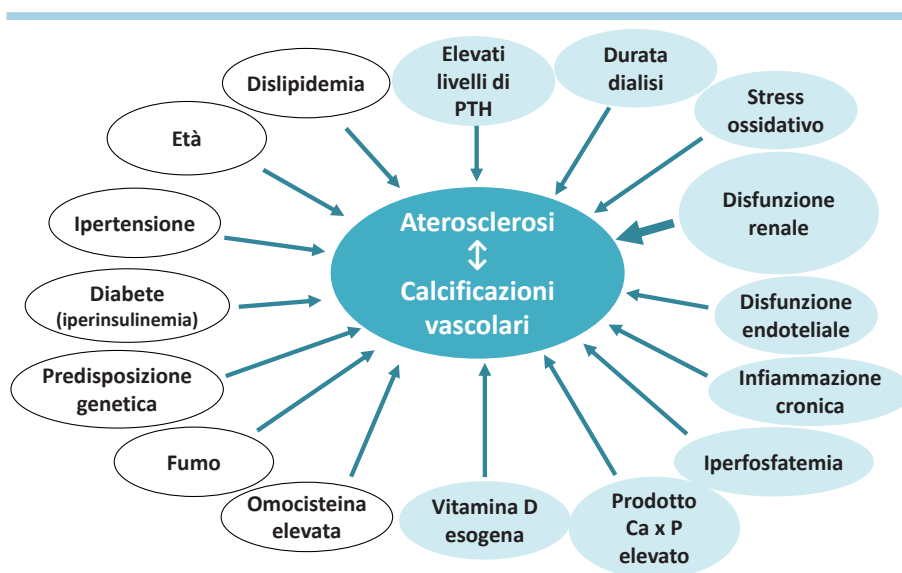


Figura 38. Patogenesi del danno cardiovascolare nella malattia renale cronica. Nei pazienti con malattia renale cronica l'associazione di fattori di rischio cardiovascolare tradizionali ed altri specifici, secondari alla riduzione della funzione renale, concorre allo sviluppo di aterosclerosi accelerata, calcificazioni vascolari e fornisce il razionale patogenetico per un eccesso di mortalità. PTH, ormone paratiroideo. Modificata da Nolan⁴⁰¹.

CONCLUSIONI

La MRC è presente nel 10% circa nella popolazione generale, ma la sua prevalenza aumenta fino al 30-50% nei sottogruppi a rischio (ipertesi, diabetici, anziani). Essa è un potente fattore di rischio cardio- e cerebrovascolare indipendente. I meccanismi patogenetici responsabili di questa associazione sono molteplici. La riduzione della velocità di filtrazione glomerulare e la presenza di albuminuria si associano infatti ai classici fattori di rischio tradizionali quali l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, la dislipidemia e l'ipertrofia ventricolare sinistra. Inoltre, lo stato uremico comporta l'attivazione di ulteriori meccanismi patogeni quali l'infiammazione sistemica, lo stress ossidativo, l'iperparatiroidismo secondario e l'anemia. I pazienti con MRC dovrebbero pertanto essere sottoposti a misure preventive e terapeutiche addizionali per la correzione dei fattori di rischio al fine di rallentare la progressione della malattia e ridurre l'incidenza di eventi.

Take home messages

- La malattia renale cronica (MRC) è presente all'incirca nel 10% della popolazione generale. La sua prevalenza raggiunge livelli ancora più elevati (30-50%) nei sottogruppi di persone a rischio come gli ipertesi, i diabetici e gli anziani.
- La presenza di MRC costituisce un moltiplicatore di rischio cardiovascolare. I pazienti con MRC lieve-moderata (stadio 3-4) hanno un rischio di morte per cause cardiovascolari di 3-5 volte più elevato rispetto alla popolazione di pari età (fino a 200 volte più elevato in dialisi).
- Lo sviluppo di complicanze aterosclerotiche è facilitato, nei pazienti con MRC, dalla coesistenza di fattori di rischio tradizionale (ipertensione, dislipidemia, diabete, obesità) con altri più specifici, secondari alla riduzione della funzione renale, quali iperparatiroidismo, ipervolemia, infiammazione subclinica, anemia, disionie.
- La terapia multifattoriale finalizzata alla correzione dei fattori di rischio consente di rallentare la progressione della MRC riducendo l'incidenza di eventi cardiovascolari e aumentando l'aspettativa di vita dei pazienti nefropatici.

PARTE 5 – ASPETTI PARTICOLARI

5.1 Telemedicina

Elisa Lodi^{1,2}, Maria Grazia Modena¹

¹Centro P.A.S.C.I.A. (Programma Assistenziale Scompenso cardiaco, Cardiopatie dell'Infanzia e A rischio),
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, AOU Policlinico di Modena

²Servizio di Medicina dello Sport, Azienda USL di Modena

G Ital Cardiol 2021;22(5 Suppl 1):e83-e85

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce "eHealth" l'uso della tecnologia dell'informazione e della telecomunicazione (ICT, Information and Communication Technology) per la salute. I termini "eHealth" (salute elettronica) e "mHealth" (salute mobile) negli ultimi anni sono stati utilizzati per descrivere la fornitura di servizi sanitari che utilizzano, rispettivamente, internet e i dispositivi mobili. Per "telemedicina" specificamente si intende, invece, la fornitura di servizi sanitari dove l'interazione tradizionale faccia a faccia medico-paziente (o medico-medico) viene sostituita dall'interazione a distanza attraverso l'uso dell'ICT. Esistono molte altre definizioni di telemedicina. L'OMS, già nel 1997, ha adottato la definizione più universalmente accettata: la telemedicina è erogazione di servizi sanitari quando la distanza è un fattore critico, per cui è necessario usare, da parte degli operatori sanitari, l'ICT al fine di scambiare informazioni utili alla diagnosi, al trattamento e alla prevenzione delle malattie. Non solo, l'OMS ne vedeva un utilizzo atto a garantire l'informazione e l'educazione continua degli erogatori di prestazioni sanitarie e per supportare la ricerca e la valutazione della cura, il tutto nell'interesse del progresso della salute delle persone e delle loro comunità.

La pandemia COVID-19 ha dato un impulso esponenziale allo sviluppo e alla divulgazione della telemedicina. L'infezione da SARS-CoV-2, sia per il timore dei pazienti di recarsi in ospedale per il rischio di contrarre l'infezione, sia per il sovraccarico delle strutture sanitarie che per la gestione dell'emergenza infettiva ha costretto la sanità pubblica a sospendere l'attività elettiva non urgente, concretizzando il rischio e il pericolo di limitare l'accesso agli esami di prevenzione e monitoraggio di problemi non collegati al virus, ha fatto bruscamente emergere diverse criticità dell'attuale sistema assistenziale, ospedaliero e territoriale, ed ha accelerato l'urgenza di trovare soluzioni alternative. Tra queste, la telemedicina sembra avere le caratteristiche ideali, inserendosi alla perfezione in questa nuova "normalità" imposta dal COVID-19, fatta di distanziamento sociale e riduzione delle interazioni interpersonali (Figura 39).

Ad oggi, gli scenari di impiego della telemedicina sembrano essere molto disomogenei nei vari paesi. In particolare, in Italia il ricorso a tali modalità operative appare ancora poco sviluppato rispetto ad altri paesi. A tale riguardo, l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha pubblicato in primavera 2020 un documento nel tentativo di assicurare rapidamente un sistema, il più possibile omogeneo, di salute e monitoraggio a distanza, che garantisca il distanziamento sociale, la sicurezza degli operatori, l'assistenza domiciliare. Quella dell'ISS è stata un'iniziativa emergenziale che si sta configurando come il futuro

di un Sistema Sanitario Nazionale (SSN) che sia sostenibile, soprattutto per colmare il grande gap ospedale-territorio.

Dal punto di vista cardiovascolare, la telemedicina potrebbe essere uno strumento prezioso sia in termini di prevenzione e screening, ma anche di follow-up e trattamento.

L'OMS aveva già previsto da tempo l'utilizzo della telemedicina come strumento di approccio alla prevenzione cardiovascolare. In questo ambito, ad esempio, esistono già esperienze e realtà molto strutturate nel campo della diabetologia⁴⁰². Quella più significativa ci viene da paesi in via di sviluppo ad economia emergente, come la Cina e l'India, che condividono un incremento esponenziale dell'incidenza della patologia diabetica, soprattutto in estese aree rurali spesso poco accessibili a una modalità di cura e di prevenzione tradizionale. Proprio dall'India viene un'interessante esperienza di telemedicina nel campo della prevenzione della patologia diabetica, il progetto PACE (Prevention, Awareness, Counselling and Evaluation)⁴⁰³, che attraverso diversi approcci di eHealth e mHealth atti alla divulgazione della conoscenza della malattia, delle strategie preventive e del trattamento dei pazienti diabetici ha portato a uno screening di quasi 75 000 persone con risultati eclatanti. Accanto a questi interventi, si è assistito allo sviluppo di tecnologie mobili per il monitoraggio della glicemia: da quello continuo nel diabete di tipo 1, all'automonitoraggio domiciliare. La telemedicina in tempo reale è poi strategia promettente per il miglioramento della disponibilità e della trasmissione dell'imaging nel campo dell'oftalmologia e della radiologia, che spesso dettano l'iter diagnostico-terapeutico di questa patologia cronica. Quello che ci sta insegnando la telemedicina nel campo del diabete, potrà in un prossimo futuro, accelerato dall'esperienza COVID-19, essere esportato anche alla prevenzione e al trattamento di altri principali fattori di rischio cardiovascolare, come ad esempio l'ipertensione arteriosa.

Anche nell'aderenza terapeutica la telemedicina potrebbe rivestire un ruolo vincente. Secondo l'OMS, l'aderenza terapeutica si definisce come il grado di corrispondenza del comportamento di un soggetto (assumere un farmaco, seguire una dieta e/o modificare il proprio stile di vita) a quanto concordato con l'operatore sanitario. Nei paesi industrializzati l'aderenza ai trattamenti da parte di pazienti con patologie croniche è assolutamente insoddisfacente, attestandosi al 50%, ed è ancora minore nei paesi in via di sviluppo⁴⁰⁴. A tal riguardo, è importante ribadire che soprattutto nelle malattie croniche, che richiedono trattamenti che si protraggono per molti anni, il ruolo del paziente nell'aderenza terapeutica è sicuramente cruciale, tuttavia, le cause



Figura 39. I vantaggi della telemedicina.

della scarsa aderenza sono molteplici e sono molteplici gli elementi che possono sinergicamente contribuire alla buona riuscita della cura o, al contrario, al suo fallimento. Tra i fattori che possono contribuire all'adesione del paziente ad un piano terapeutico per lui ottimale ve ne sono alcuni di carattere organizzativo e logistico, come l'accessibilità ai sistemi sanitari, il sistema di distribuzione dei farmaci, la capacità del servizio di favorire una gestione autonoma della malattia. In quest'ottica, le innovazioni tecnologiche con la disponibilità di dispositivi capaci di trasmettere a distanza dati e parametri clinici hanno fornito un nuovo prezioso strumento nel miglioramento della continuità assistenziale dei pazienti. La possibilità di creare una comunicazione costante tra il paziente e la rete assistenziale, integrata con adeguati interventi di informazione ed educazione dei pazienti, favoriscono il coinvolgimento attivo del paziente e dell'ambiente che lo circonda, stimolandolo ad aderire al programma terapeutico.

Anche nel follow-up dei pazienti cardiologici il telemonitoraggio domiciliare consente una gestione non solo personalizzata, ma addirittura ottimizzata in tempo reale, offrendo la possibilità di individuare precocemente eventuali variazioni dei parametri monitorati e consentendo una tempestiva correzione degli stessi, andando in questo modo ad intercettare e prevenire possibili peggioramenti clinici e riducendo gli accessi al pronto soccorso e i ricoveri ospedalieri, migliorando non solo la prognosi ma anche la qualità di vita dei pazienti con un concomitante contenimento dei costi.

Inoltre, la disponibilità in tempo reale di dati oggettivi fisiologici e di dati soggettivi del paziente, a costi relativamente contenuti, consente di bypassare le eventuali barriere logisti-

co-territoriali che i pazienti con problematiche cardiovascolari, spesso anziani e con elevato grado di compromissione funzionale, possono avere nella mobilità per spostarsi verso il proprio curante o l'ospedale. Questo può garantire una maggior equità nell'assistenza ai malati, non più subordinata a variabili territoriali o di altro genere che potrebbero condizionarne gli spostamenti e la presentazione a visite ambulatoriali. Tutto questo con importanti ed oggettive implicazioni prognostiche relative ad esempio ai pazienti con scompenso cardiaco. Lo scompenso cardiaco rappresenta una vera e propria criticità sanitaria, essendo la seconda causa di ricovero ospedaliero nella popolazione generale dopo il parto, e la prima causa di ricovero nella popolazione over 65 anni, interessando circa il 2% della popolazione adulta nei paesi sviluppati e addirittura più del 10% della popolazione di età >70 anni. Revisioni sistematiche e metanalisi sulla gestione in telemedicina dei pazienti affetti da scompenso cardiaco, hanno documentato una riduzione del 30-35% della mortalità e del 15-20% delle ospedalizzazioni⁴⁰⁵⁻⁴⁰⁷ rispetto alla gestione tradizionale, con palesi vantaggi per il paziente ma anche per i costi⁴⁰⁸ e la sostenibilità del SSN. È importante sottolineare che la telemedicina non vuole porsi come alternativa alla classica valutazione clinica, bensì come strumento complementare ed integrativo, da utilizzare in modo diverso a seconda delle necessità del singolo caso e della fase della sua malattia.

L'innovazione digitale trova poi terreno fertile anche in campo sportivo, inteso sia come strumento di monitoraggio e miglioramento dell'attività fisica, ormai indiscutibilmente riconosciuta come elemento indispensabile per il benessere cardiovascolare sia in prevenzione primaria che secondaria, ma anche come strumento di tutela della salute degli atleti

in ambito sportivo. La sempre più accessibile disponibilità di tecnologie capaci di rilevare in maniera affidabile e rapida vari parametri funzionali può essere uno strumento prezioso per formulare programmi di attività fisica adattati e personalizzati nei pazienti con storia di malattia cardiovascolare o a rischio di esserlo, ma anche nella popolazione generale per migliorare la propria fitness cardiovascolare, così come negli atleti per migliorare le proprie performance. Allo stesso tempo, l'utilizzo di questi dispositivi può fungere da "spia" di elementi di allarme per condizioni potenzialmente pericolose, potendo l'attività fisica agire da trigger di eventi avversi in portatori di cardiopatia sottostanti, spesso misconosciute.

Dunque, i dati confermano l'importanza e soprattutto l'efficacia dei sistemi di telemedicina nella prevenzione e nel trattamento delle malattie cardiovascolari, e non solo. Il servizio di telemedicina potrebbe essere applicato a molteplici attività in modo appropriato e sicuro, come la divulgazione della prevenzione dei fattori di rischio, l'ottimizzazione della terapia farmacologica, il monitoraggio dell'andamento clinico dei pazienti, il counseling con il paziente delle opzioni terapeutico-assistenziali, senza dimenticare l'importanza del controllo remoto dei dispositivi cardiaci elettronici impiantabili. La tecnologia è ormai ampiamente disponibile, ed anche i costi sono piuttosto contenuti, si tratta a questo punto di affinare l'organizzazione dell'assistenza al paziente includendo questa nuova metodica.

I servizi di telemedicina possono svolgere un ruolo fondamentale nel riorganizzare l'attuale assetto sanitario, con indiscutibili vantaggi economici e miglioramenti nella qualità di vita percepita del paziente, specialmente per coloro affetti da patologie cronico-degenerative, come lo scompenso cardiaco. L'aumento dell'aspettativa di vita con il conseguente aumento delle malattie croniche, unitamente all'emergenza del rischio infettivo con la pandemia COVID-19, hanno modificato i bisogni di salute della popolazione ed hanno reso necessaria una riorganizzazione della rete dei servizi, al fine di poter garantire la sostenibilità di un sistema a fronte di un progressivo aumento dei soggetti che richiedono (o richiederanno) cure continue e complesse per periodi di lunga durata, se non per il resto della loro vita.

Take home messages

- La telemedicina (eHealth e mHealth) si configura come un valido strumento di prevenzione, screening, aderenza al trattamento e follow-up, comportando anche un vantaggio economico.
- La telemedicina consente di superare eventuali barriere logistico-territoriali garantendo una maggiore equità nell'assistenza ai pazienti.
- L'accessibilità semplificata a tecnologie in grado di rilevare parametri funzionali può rivelarsi utile nel formulare programmi di attività fisica personalizzati.

5.2

Aderenza alla terapia delle malattie cardiovascolari croniche: nuove soluzioni

Claudio Borghi¹, Giovambattista Desideri², Giuliano Tocci³, Bruno Trimarco⁴, Giulio Nati⁵

¹Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Bologna, Ospedale Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Bologna

²Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi, L'Aquila

³Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Sapienza Università di Roma, U.O.C. Cardiologia,

Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Andrea, Roma

⁴Professore Emerito di Cardiologia, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli

⁵Società Italiana di Medicina Generale, Roma

G Ital Cardiol 2021;22(5 Suppl 1):e86-e91

Le patologie croniche non trasmissibili sono state il più importante problema sanitario nelle popolazioni ad elevato tenore di vita e costituiscono ancora oggi una sfida importantissima per la sostenibilità economica e la gestione clinica e sociale dei sistemi sanitari, sia locali che nazionali. In particolare, le malattie cardiovascolari (MCV) e il diabete mellito colpiscono una larga fascia della popolazione adulta e sono causa di morbidità e mortalità elevate, particolarmente nella popolazione anziana⁴⁰⁹.

Il controllo dei fattori di rischio cardiovascolare (CV) ed il raggiungimento dei relativi obiettivi terapeutici è un elemento fondamentale nel trattamento delle MCV, che hanno un andamento cronico-progressivo e spesso asintomatico, al fine di prevenire la comparsa di eventi CV maggiori e ridurre il numero di ospedalizzazioni^{9,11,65}.

Purtroppo, ad oggi, i dati a nostra disposizione indicano che in Italia la percentuale di pazienti trattati che raggiungono i valori di riferimento dei principali fattori di rischio CV, tra cui pressione arteriosa, colesterolo totale, glicemia ed emoglobina glicata, sia relativamente bassa nella popolazione generale⁴¹⁰⁻⁴¹⁴, ed addirittura inferiore nei soggetti a rischio CV elevato e molto elevato^{415,416}.

Sebbene siano a tutti i noti i vantaggi clinici ed economico-sanitari derivanti da un controllo efficace e persistente dei fattori di rischio CV, ed in particolare dell'ipertensione arteriosa, nei pazienti in trattamento farmacologico, studi osservazionali condotti in Italia dimostrano inesorabilmente che in un contesto di pratica clinica quotidiana la percentuale di pazienti trattati controllati non supera il 30-40%^{417,418}. Simili percentuali sono state, peraltro, osservate anche in altri paesi europei ed in generale nei paesi industrializzati⁴¹⁹⁻⁴²¹, a conferma del fatto che lo scarso controllo dell'ipertensione arteriosa rappresenta ancora oggi un problema attuale, emergente e di difficile soluzione. Peraltro, tali proporzioni possono essere applicate anche agli altri fattori di rischio CV sopraindicati, con ovvie e rilevanti implicazioni in termini di carico di malattia correlato alle MCV in Italia e nel mondo.

Per tentare di comprendere le ragioni di tale divario esistente tra controllo reale e controllo percepito dei fattori di rischio in terapia sono state proposte diverse possibili spiegazioni, ma sicuramente un elemento rilevante è legato alla bassa aderenza alla terapia farmacologica prescritta⁴²².

Diverse sono state le ragioni proposte per spiegare la bassa o, in alcuni casi, addirittura la totale assenza di aderenza alla terapia farmacologica prescritta. In primo luogo essa potrebbe essere in parte spiegata dal fatto che risulta difficile per i pazienti trattati comprendere il beneficio a lungo termine del trattamento farmacologico di condizioni cliniche sostanzialmente asintomatiche (come ipertensione, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia ed iperglicemia), in termini di riduzione del rischio di sviluppare complicanze CV, cerebrovascolari e renali nei successivi 10 anni.

In secondo luogo, la frequente presenza concomitante di fattori di rischio CV e comorbidità comporta la necessità di assumere molto spesso altre terapie farmacologiche, con conseguente aumento esponenziale del numero di compresse da assumere durante il giorno (spesso ad orari e con modalità diverse di assunzione)⁴²³. L'elevato carico di pillole da assumere quotidianamente è un altro aspetto rilevante in grado di condizionare negativamente l'aderenza alla terapia farmacologica prescritta.

Altro aspetto da tener presente è l'importanza dei fattori sociali: sappiamo come le persone appartenenti agli strati sociali più in difficoltà hanno peggiori esiti di salute. Aspetti come povertà e scarso supporto sociale sono stati identificati come fattori determinanti l'aderenza⁴²⁴.

L'invecchiamento progressivo della popolazione generale, con aumento del numero degli anziani sottoposti a regimi farmacologici particolarmente complessi, ha come conseguenza la possibilità di confusioni ed errori di assunzione (es. principi terapeutici diversi con confezioni o formulazioni di simile aspetto oppure farmaci equivalenti spesso cambiati in farmacia); la funzione renale tipicamente ridotta in questa fascia di età espone al rischio di interazioni farmacologiche reciproche⁴²⁵.

Infine, la costante maggiore incidenza di stili di vita sfavorevoli, tra cui i disturbi del comportamento alimentare, la sedentarietà ed il fumo di sigaretta, sono tutti elementi in grado di condizionare negativamente il controllo farmacologico dei fattori di rischio CV in terapia, e sono essi stessi associati ad una ridotta aderenza alla terapia farmacologica prescritta.

DEFINIZIONI DI ADERENZA, COMPLIANCE E PERSISTENZA

Nella letteratura medica, vengono utilizzati diversi sinonimi, con significato spesso diversificato o sovrapposto, tanto da cre-

are confusione nella pratica clinica quotidiana. Tali definizioni si sono progressivamente evolute al fine di caratterizzare meglio diversi aspetti della prescrizione terapeutica e delle sue possibili implicazioni con la protezione dallo sviluppo delle MCV⁴²⁶.

Inizialmente, il termine "compliance" è stato utilizzato per definire l'aderenza alle indicazioni dei medici circa l'uso dei farmaci, ma anche riguardanti l'alimentazione, l'attività fisica, il fumo ed altro. Di contro, il termine "aderenza" (meglio definita come aderenza farmacologica) si è andato affermando per indicare il corretto adempimento delle indicazioni terapeutiche da parte del paziente. Ultimamente, tra gli altri, è stato anche utilizzato il termine "concordanza", ad indicare la sempre maggiore importanza data all'opinione ed al coinvolgimento delle persone oggetto delle prescrizioni.

A questi termini si aggiunge quello fondamentale di "persistenza", che definisce il tempo in cui il paziente segue la terapia farmacologica prescritta, pur con diversi livelli di aderenza.

Il termine di "non aderenza primaria" è riservato a quel particolare tipo di comportamento per cui il paziente non acquista il farmaco in farmacia, o acquista una sola ricetta e sospende immediatamente la cura⁴²⁷.

MISURE DI ADERENZA TERAPEUTICA

La creazione di vasti archivi elettronici per la gestione dei pazienti ambulatoriali e dei pazienti dimessi a seguito di un'ospedalizzazione per MCV (database), contenenti migliaia ed anche milioni di cartelle cliniche nell'ambito della Medicina Generale e della rete ospedaliera italiana, nonché l'impiego delle banche dati delle forniture di farmaci degli enti pubblici e, in particolare negli Stati Uniti, delle grandi assicurazioni, hanno consentito di svolgere nel corso delle ultime decadi grandi studi clinici di popolazione sull'aderenza e sulla persistenza nella terapia delle patologie croniche.

In Italia, l'ampia diffusione su territorio nazionale di registri elettronici nazionali per la prescrizione di farmaci e terapie complesse, nonché l'adozione sistematica di gestori elettronici per la prima prescrizione, per le ripetizioni della prescrizione da parte dei medici di medicina generale e la loro lavorazione presso le farmacie territoriali, hanno rappresentato strumenti utili per una valutazione più precisa dell'aderenza del paziente alla terapia farmacologica prescritta.

Entrambe le definizioni di aderenza e persistenza hanno il vantaggio di essere facilmente calcolabili ed esprimibili in termini percentuali e sono facilmente utilizzabili in questo contesto. Un livello di aderenza >80% viene definito ottimale, quando anche la persistenza è coerente con lo stato della malattia e la durata del periodo di osservazione.

L'aderenza può essere misurata con metodi diretti (misurazione dei metaboliti del farmaco, valutazione di marcatori specifici del metabolismo dei farmaci) o con metodi indiretti (ricerche su database, conteggio delle pillole, questionari di autovalutazione, diari clinici, ecc.).

I primi hanno l'indubbio vantaggio della rilevazione dell'effettiva assunzione del farmaco. Occorre, peraltro, riconoscere che le misurazioni di aderenza sopradescritte non possono essere anche misure di persistenza alla terapia. In altre parole, la determinazione diretta del farmaco nel sangue e/o nelle urine, oppure il conteggio delle pillole restituite al termine di un periodo di tempo predefinito possono certificare la correttezza dell'assunzione della terapia il giorno della visita, ma non nei giorni precedenti.

I secondi metodi risultano sicuramente più diffusi ed applicati in un contesto di pratica clinica e di ricerca. Tra i metodi indiretti il più utilizzato è il *Medical Possession Rate* (MPR), ossia il rapporto fra le unità posologiche prescritte (o acquistate) ed il tempo trascorso fra la prima e l'ultima prescrizione (o tra l'inizio e la fine del periodo di osservazione). Esistono metodi per misurare l'aderenza anche in situazioni più complesse, come ad esempio la terapia antipertensiva, nella quale vengono prescritti farmaci diversi in tempi diversi. Gli indicatori che vengono calcolati possono anche rendere conto della persistenza del paziente al trattamento farmacologico prescritto.

In ogni caso, ovviamente, non è possibile inferire che il farmaco, una volta acquistato, sia assunto dal paziente secondo le prescrizioni fatte dal medico.

ADERENZA AI FARMACI PER LE PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI IN ITALIA

Sebbene l'impiego di combinazioni farmacologiche precostituite, che riducono sostanzialmente il numero di compresse da assumere quotidianamente, abbia notevolmente ridotto il numero di interruzioni di terapia rispetto sia alla monoterapia che alle terapie di combinazione libere^{428,429}, rimane il fatto che la maggior parte dei pazienti con fattori di rischio CV non mantengono la terapia farmacologica prescritta nel tempo.

Occorre, peraltro, ricordare che alcune classi di farmaci ed alcuni dosaggi di farmaci nell'ambito della stessa classe risultano essere meglio tollerati e quindi avere un maggiore livello di aderenza rispetto ad altre classi di farmaci o dosaggi elevati degli stessi^{430,431}.

Generalmente, l'aderenza media nelle terapie farmacologiche delle MCV non è dissimile da quella osservata in altri contesti clinici⁴³²⁻⁴³⁴ e tende ad essere maggiore nel primo anno dopo un evento CV acuto, per poi ridursi progressivamente nel tempo.

Un'indicazione sull'uso dei farmaci in Italia può essere tratta dal rapporto OSMED, nel quale è stato monitorato l'uso dei farmaci per le terapie croniche. Qui riportiamo i dati riguardanti le MCV. È stata condotta un'analisi sui nuovi utilizzatori, di almeno 45 anni di età, considerando un follow-up di 1 anno. L'aderenza è stata valutata attraverso l'indicatore MPR. La percentuale di soggetti con alta aderenza al trattamento con antidepressivi è stata del 16.7%, con una percentuale lievemente superiore negli uomini, mentre la percentuale di soggetti con alta aderenza al trattamento con le statine è stata del 20.6%. In particolare, le donne hanno avuto una bassa copertura di farmaco (15%).

COME GARANTIRE ELEVATA COMPLIANCE ED ADERENZA NELLA PRATICA CLINICA

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

Sul versante del paziente esistono numerosi elementi in grado di influenzare in maniera significativa l'aderenza alla terapia (Tabella 26) e molti di essi coinvolgono aspetti demografici e soggettivi tali da permettere di formulare una sorta

Tabella 26. Strategie per migliorare l'aderenza alla terapia antipertensiva.

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

di "identikit" del paziente scarsamente compliant. In generale l'aderenza e persistenza in trattamento sono ridotte nei pazienti più giovani, di sesso maschile, con una vita professionalmente attiva e pochi momenti da dedicare a se stessi. Per contro le donne ed i pazienti anziani sono più aderenti alla terapia con una interazione tra età e sesso per cui il livello più alto di aderenza (sempre insufficiente) si raggiunge nelle donne anziane. Tra le motivazioni soggettive di una scarsa aderenza va sicuramente annoverata la sottovalutazione del problema clinico ed una analisi sondaggistica del problema condotta nei pazienti ipertesi ha rivelato come oltre il 50% di essi sia scarsamente compliant a causa di una sistematica dimenticanza (Figura 40)⁴³⁵. Naturalmente altri fattori giocano un ruolo in ambito soggettivo, come la tollerabilità delle diverse classi di farmaci e la loro efficacia, la quale condiziona la fiducia che il paziente ripone nell'assunzione sistematica della terapia in ambito di prevenzione CV. A supporto del ruolo fondamentale degli aspetti soggettivi, giova ricordare che i pazienti complianti lo sono spesso per natura e tale caratteristica si manifesta anche nei confronti del placebo in assenza di un evidente effetto misurabile in termini terapeutici.

Sul versante del medico, il problema di maggiore rilevanza è rappresentato dall'insufficiente capacità di motivazione nei confronti del paziente affinché assuma la terapia in modo regolare ed adeguato. Tale aspetto implica necessariamente

quello più ampio ed articolato del rapporto medico-paziente che risulta più intenso in presenza di patologie caratterizzate da un quadro clinico sintomatico e come tale più coinvolgenti sul piano professionale ed emotivo. Purtroppo lo sviluppo di una cultura della buona compliance nei pazienti che presentano fattori di rischio asintomatici è molto difficile e richiede la volontà e il tempo di giustificare l'importanza di tale strategia in modo da convincere il paziente circa la qualità di un investimento che, spesso, al momento della prescrizione appare ridondante viste le condizioni di benessere di fondo (es. ipertensione, dislipidemia, ecc.). In questo caso la scelta di una strategia di aggiustamento della terapia sulla base delle risultanze dei controlli, l'incoraggiamento del paziente ad una automisurazione quando possibile e agevole (es. misurazione domiciliare della pressione arteriosa) e soprattutto una costante remunerazione psicologica del paziente quando raggiunge risultati apprezzabili con il trattamento sono aspetti di tipo motivazionale che rafforzano il rapporto medico-paziente in generale e spingono il soggetto a seguire le prescrizioni. Al medico spetta anche il ruolo di comprendere la tipologia del paziente che gli sta di fronte ed immaginare quale sia il livello di propensione "innata" alla compliance, valutando le abitudini di vita, la propensione a credere nella cura e il supporto umano/familiare che lo circonda, e sulla base di questi elementi cercare di prescrivere uno schema di terapia che sia efficace, ma non invasivo della vita privata e delle abitudini del paziente stesso.

Per quanto riguarda le caratteristiche dei farmaci, essi rappresentano certamente il fattore intorno al quale ruota in maniera più determinante la compliance al trattamento nell'ambito della prevenzione CV. Ai farmaci sono ascrivibili due dei principali meccanismi che influenzano l'aderenza/persistenza, che sono l'efficacia e la tollerabilità. Inoltre i farmaci impongono una posologia ideale (spesso basata su un numero multiplo di compresse) e proprio questo aspetto ha un'ulteriore relazione con la compliance (Figura 41)⁴³⁶. Il ruolo della posologia non è rilevante solo per le dosi di ogni singolo farmaco, ma coinvolge anche il grandissimo problema della polifarmacoterapia che è tipico delle strategie di prevenzione CV e moltiplica il problema della compliance per tutti i trattamenti raccomandati per lo stesso paziente (es. terapia antipertensiva, ipolipemizzante, antidiabetica, antiaggregante e/o anticoagulante). In presenza

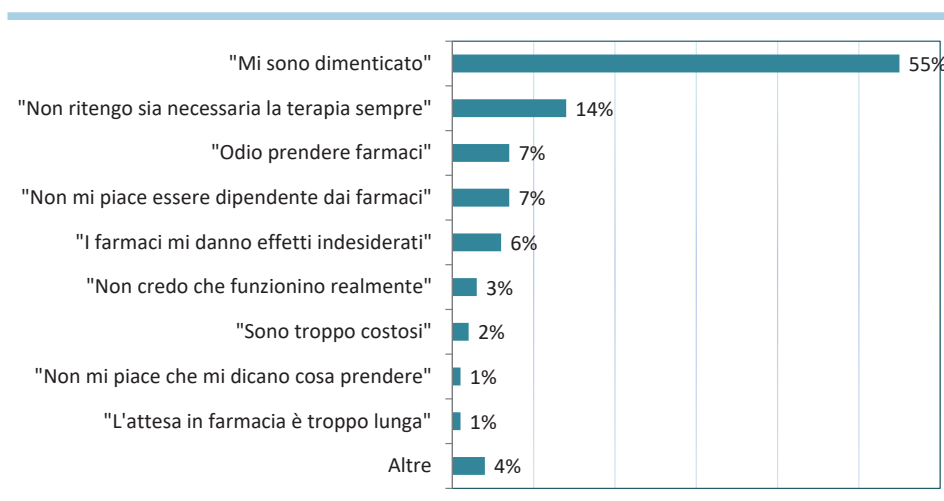


Figura 40. Motivazioni individuali per la scarsa aderenza alla terapia farmacologica. Adattata da Cheng et al.⁴³⁵.

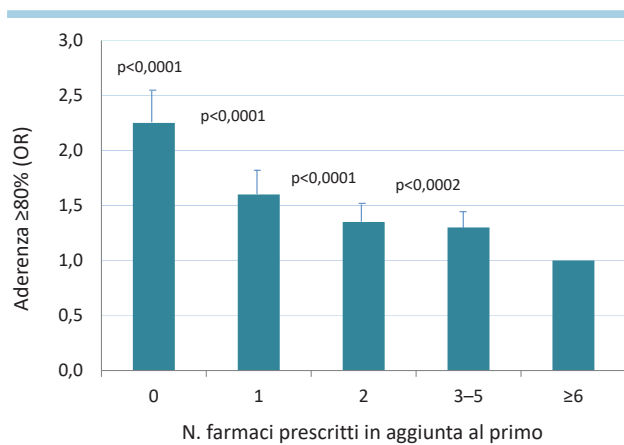


Figura 41. Numero di compresse somministrate e compliance al trattamento in ambito di terapia antipertensiva. OR, odds ratio. Adattata da Benner et al.⁴³⁶.

di terapia multifarmaco la compliance appare più spesso ridotta, incompleta, incostante e con una ricaduta diseguale nei confronti dei diversi farmaci con un risultato complessivo che, rispetto all'efficacia terapeutica, può apparire buono per alcuni farmaci e assolutamente deficitario per altri.

LA TERAPIA DI COMBINAZIONE PER MIGLIORARE L'ADERENZA

La terapia di combinazione in associazione preconstituita rappresenta un'opzione terapeutica di indiscutibile utilità per migliorare l'aderenza in quanto consente di ridurre il numero di pillole e di semplificare lo schema terapeutico⁴³⁷. Una metanalisi che ha incluso circa 18000 pazienti in trattamento con due o più farmaci antipertensivi ha dimostrato un aumento del 29% dell'aderenza e della persistenza nei pazienti trattati con le associazioni preconstituite⁴³⁸. Nei pazienti con ipertensione arteriosa che iniziano il trattamento con una terapia di combinazione la probabilità di raggiungere il controllo pressorio nel corso del primo anno di trattamento è più alta rispetto a chi inizia il trattamento con la monoterapia nella misura del 53% nel caso in cui si usino associazioni preconstituite e del 34% nel caso in cui si usino associazioni estemporanee⁴³⁹. L'uso di associazioni preconstituite di farmaci antipertensivi è anche associato ad un minor numero di ospedalizzazioni ed una minore occorrenza di eventi CV a 5 anni⁴⁴⁰. L'attuale disponibilità di combinazioni preconstituite di due o tre classi di farmaci antipertensivi a dosaggi differenziati consente un'adeguata flessibilità del trattamento in relazione alle diverse caratteristiche fenotipiche dei pazienti ed un'ampia versatilità di utilizzo in diversi contesti clinici.

La recente introduzione nella pratica clinica di associazioni preconstituite di farmaci di classi diverse (es. farmaci antipertensivi + statina) consente di ampliare ulteriormente la versatilità della terapia di combinazione rappresentando un chiaro esempio di modernità gestionale del rischio CV in cui il concetto di semplificazione terapeutica si coniuga perfettamente con una sinergia di efficacia protettiva, garantendo quella resa terapeutica ottimale che deve essere l'obiettivo finale di ogni strategia di intervento.

CONSEGUENZE CLINICHE DELLA BASSA COMPLIANCE ED ADERENZA

Il problema della ridotta aderenza/persistenza associata alla polifarmacoterapia può essere significativamente limitato dall'impiego di associazioni fisse di più farmaci nella medesima compressa che potrebbero assicurare un miglior controllo dei fattori di rischio CV e conseguentemente un migliore impatto preventivo della terapia. Tale aspetto è stato dimostrato da un'ampia metanalisi che ha chiaramente dimostrato come la somministrazione di combinazioni fisse di farmaci si associ ad un miglioramento significativo della compliance rispetto alla somministrazione degli stessi farmaci in forma di combinazione estemporanea (Figura 42)⁴⁴¹.

Lo studio UMPIRE (Use of a Multidrug Pill in Reducing Cardiovascular Events), che ha valutato l'efficacia di una combinazione fissa di farmaci indirizzati alla prevenzione CV (antipertensivi, statine e aspirina), ha dimostrato come tale strategia assicuri una riduzione parallela e significativa della pressione arteriosa e dei livelli di colesterolo LDL⁴⁴². La stessa strategia di associazione preconstituita comporta anche una riduzione dell'impegno economico associato alle strategie preventive che deriva in parte dalla minore dispersione degli effetti della terapia ed in parte dal maggiore impatto preventivo a parità di valore economico investito nella popolazione a rischio (Figura 43)⁴⁴³.

Complessivamente l'insieme delle evidenze relative ai fattori che influenzano la compliance terapeutica permette di definire una sorta di "roadmap" utilizzabile nella pratica clinica per raggiungere livelli efficaci di aderenza e persistenza al trattamento (Tabella 27). I suggerimenti pratici proposti a supporto della compliance si applicano in maniera indipendente dal tipo di farmaco somministrato, ma trovano un'applicazione precipua proprio nell'ambito della prevenzione CV, il cui successo dipende in maniera prioritaria dall'assunzione corretta di farmaci, la cui efficacia non può essere disgiunta dalla continuità di trattamento.

IMPATTO ECONOMICO DELLA NON ADERENZA

La non aderenza alle terapie prescritte determina un considerevole aggravio di costi per il sistema assistenziale, e si stima che il 4.6% di tutte le spese assistenziali potrebbe essere evitato con una migliore aderenza terapeutica. L'aumento della spesa farmaceutica dovuto al maggior consumo di farmaci legato ad una maggiore aderenza viene, infatti, largamente controbilanciato dalla riduzione dei costi assistenziali che una prevenzione più efficace consente di ottenere. Un recente studio europeo ha dimostrato che il miglioramento dell'aderenza terapeutica nel 70% dei pazienti di 5 paesi europei (Italia, Germania, Francia, Spagna ed Inghilterra) potrebbe tradursi in un risparmio di 332 milioni di euro in un arco temporale di 10 anni ed in 82 235 eventi CV in meno⁴⁴⁴.

Alcune stime statunitensi portano ad ipotizzare che incrementando l'aderenza nel 100% dei pazienti ipertesi si otterrebbe un risparmio di 72 miliardi di dollari ed una riduzione del numero dei casi di ictus, infarto miocardico e degli eventi cardiaci e renali di circa 8.5 milioni⁴⁴⁵. Gli studi che hanno valutato l'impatto economico della non aderenza terapeutica non sono, comunque, molto numerosi e con una qualità non sempre elevata⁴⁴⁶ e con alcune limitazioni, quali la natura retrospettiva o l'impossibilità di definire il contributo di un atteggiamento globalmente più partecipativo al messaggio sa-

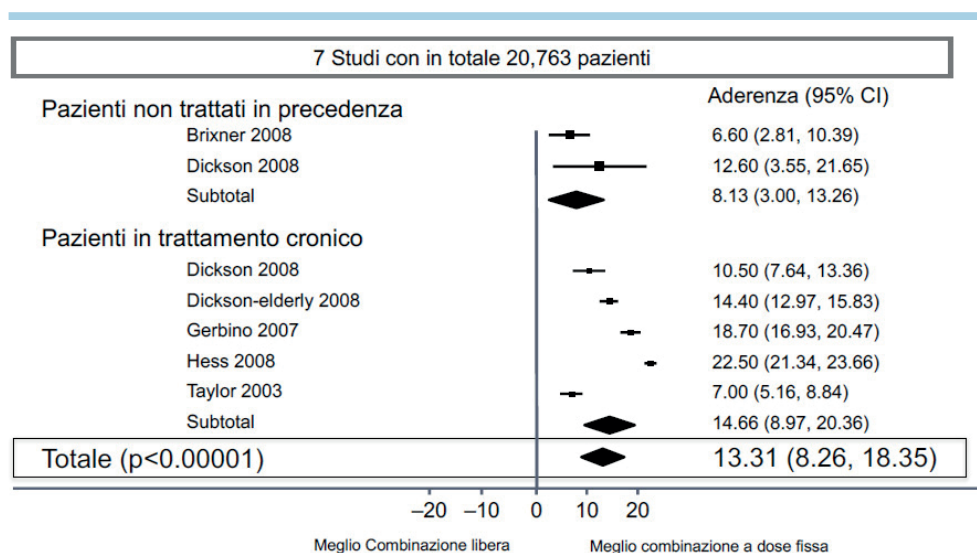


Figura 42. Modificazioni della compliance terapeutica con l'assunzione di combinazioni fisse di farmaci a confronto con associazioni estemporanee degli stessi farmaci.

CI, intervallo di confidenza.

Adattata da Bongalore et al.⁴⁴¹.

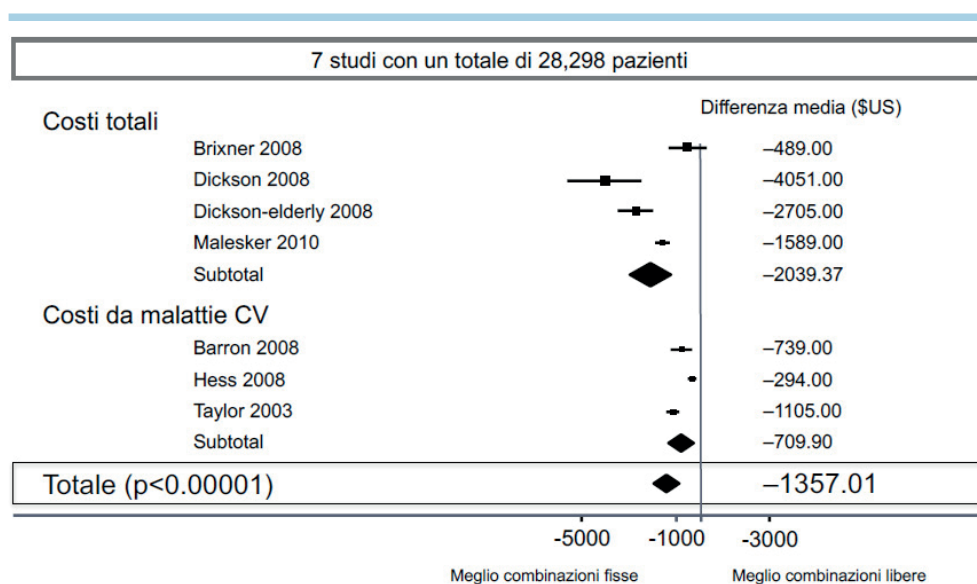


Figura 43. Confronto tra impiego di combinazioni fisse e combinazioni estemporanee degli stessi farmaci antipertensivi e costi della prevenzione cardiovascolare (CV).

Adattata da Sherrill et al.⁴⁴³.

lutistico che i pazienti più aderenti possono presentare. Peraltro, queste valutazioni economiche sono spesso sottostimate in quanto non tengono conto dei costi indiretti della scarsa aderenza quali, ad esempio, quelli legati ad una riduzione della produttività.

Una revisione del 2010 che ha confrontato la costo-efficacia delle varie strategie di intervento per migliorare l'aderenza ai trattamenti antipertensivi ed ipolipemizzanti ha evidenziato come l'approccio gestionale più efficace sia quello che prevede il coinvolgimento attivo di farmacisti e/o infermieri in associazione a programmi educazionali, automonitoraggio e strumenti telematici ed informatici di "ricordo"⁴⁴⁷.

VALUTAZIONE E MANTENIMENTO DELL'ADERENZA TERAPEUTICA NEL PERIODO EMERGENZIALE E POST-EMERGENZIALE RELATIVO ALLA PANDEMIA COVID-19

La pandemia virale COVID-19 ha prodotto un profondo cambiamento in molti settori delle varie attività lavorative e anche l'approccio alla gestione della prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari appare modificato. Una volta terminata la fase acuta dell'epidemia, il periodo post-emergenziale da un lato continua a presentare i rischi di possibili reinfezioni e quindi la necessità di mantenere rigide

Tabella 27. Percentuale di soggetti non adeguatamente aderenti (copertura terapeutica <80% del periodo di osservazione) tra quelli di età >45 anni affetti da condizioni che richiedono un trattamento farmacologico di lunga durata.

Trattamenti	Aderenza <80%
Farmaci antipertensivi	47%
Farmaci ipolipemizzanti	58%
Farmaci antidiabetici	71%
Farmaci anticoagulanti	50%
Farmaci ipouricemizzanti	85%
Farmaci per i disturbi ostruttivi delle vie respiratorie	80%
Farmaci antidepressivi	62%

procedure di prevenzione del contagio, ma dall'altro presenta la necessità di riprendere il governo clinico della cronicità e della gestione dei fattori di rischio cardio- e cerebrovascolari. Teleconsulto, telemonitoraggio, digital health, empowerment del paziente, dotazione domiciliare di strumenti per l'automisurazione dei valori pressori e di altri parametri utili per la gestione a distanza, costituiscono le parole chiave per un nuovo approccio alla medicina territoriale e alla medicina di prossimità.

Nuovi approcci nella relazione medico-paziente legati alla pandemia COVID-19 sia nel periodo emergenziale sia in quello post-emergenziale potrebbero trovare nel controllo dell'aderenza del paziente alla terapia un punto di notevole criticità.

La riduzione dei controlli "in presenza", la ripetizione "online" delle prescrizioni e l'incentivo all'automisurazione domiciliare dei valori pressori producono, fatalmente, una riduzione dei controlli ambulatoriali, per le note esigenze di contenimento della possibile diffusione del contagio. Ciò determina da un lato una migliore valutazione del rischio prognostico del soggetto a rischio cardiovascolare, in quanto l'automisurazione di alcuni parametri, come la pressione arteriosa, ottiene valori più adesi alla realtà rispetto a quelli registrati durante una visita ambulatoriale, ma dall'altro un'aumentata possibilità di allontanamento del paziente dalla consapevolezza di controllare i propri fattori di rischio e, di conseguenza, di avere un approccio meno preciso, puntuale e rigoroso all'assunzione della terapia. Per questo, fra i controlli a distanza da porre in essere con il sistema del teleconsulto periodico, va applicata l'intervista telefonica, per la somministrazione di questionari validati di valutazione dell'aderenza terapeutica. Nel campo dell'ipertensione arteriosa, il più conosciuto è la scala di Morisky (Tabella 28)⁴⁴⁸.

CONCLUSIONI

L'aderenza alla terapia farmacologica prescritta rimane ancora oggi un problema rilevante nella gestione clinica delle MCV, dal momento che è in grado di condizionare in modo marcato la prognosi dei pazienti e contribuire a mantenere elevata l'incidenza di eventi CV maggiori ed ospedalizzazioni per cause CV.

Sebbene siano stati messi in campo diversi strumenti, sia informatici che comportamentali, per migliorare questo aspetto così importante, studi clinici osservazionali indicano

come circa un terzo dei pazienti con fattori di rischio CV interrompe la terapia farmacologica prescritta ad 1 anno dalla prima prescrizione ed oltre la metà entro i 2 anni. Tali soggetti sono considerati a rischio molto elevato (in quanto non trattati e non controllati) di sviluppare un evento CV maggiore.

Un efficace rapporto medico-paziente, una corretta informazione sui benefici derivanti dalla terapia e sui rischi causati dalla sua interruzione, nonché il supporto dei moderni strumenti elettronici per la prescrizione dei farmaci e la loro distribuzione nel territorio per i pazienti ancora asintomatici ma a rischio di complicanze CV, potrebbero consentire di ridurre al minimo le sospensioni autonome ed ottimizzare l'aderenza alla terapia farmacologica prescritta.

Tabella 28. Scala di Morisky⁴⁴⁸.

Trattamenti	Sì	No
Qualche volta dimentica di prendere la pillola per... (patologia principale)?	0	1
Nelle ultime 2 settimane, ci sono stati dei giorni in cui non ha preso le medicine per...?	0	1
Ha mai ridotto o smesso di prendere le medicine senza dirlo al suo medico, perché si sentiva male quando le prendeva?	0	1
Quando viaggia o esce di casa, a volte si dimentica di portare con sé i farmaci?	0	1
Ha preso ieri le sue medicine per...?	1	0
Quando sente che la sua malattia (es. pressione arteriosa) è sotto controllo, a volte smette di prendere le sue medicine?	0	1
L'assunzione quotidiana dei farmaci è un vero e proprio disagio per alcune persone. Si sente mai infastidito o sente di avere delle difficoltà nell'attenersi al piano di trattamento della sua malattia (es. pressione arteriosa)?	0	1
Le capita di avere difficoltà a ricordarsi di prendere tutti i suoi farmaci per la sua malattia? • Mai/molto raramente (4) • Raramente (3) • A volte (2) • Spesso (1) • Sempre (0)		

Punteggio <6: poco aderente; punteggio da 6-8: mediamente aderente; punteggio >8: molto aderente.

Take home messages
• Un livello di aderenza ottimale implica la corretta assunzione di almeno l'80% delle dosi di farmaco prescritte.
• L'aderenza media alle terapie farmacologiche delle malattie cardiovascolari è analoga a quella osservata in altri contesti clinici.
• La non aderenza alla terapia è determinata da fattori correlati al paziente (aspetti demografici e soggettivi), al medico (insufficiente capacità a motivare il paziente) e allo schema posologico.
• La terapia di combinazione preconstituita rappresenta una valida opzione terapeutica per migliorare l'aderenza.
• Si stima che il 4.6% delle spese assistenziali potrebbe essere evitato con una migliore aderenza alla terapia.

5.3

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

Martino Pengo¹, Gianfranco Parati^{1,2}

¹Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Neurologiche e Metaboliche, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Ospedale San Luca, Milano

²Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Milano-Bicocca, Milano

G Ital Cardiol 2021;22(5 Suppl 1):e92-e95

Negli ultimi anni si è assistito a un importante sviluppo della cosiddetta “eHealth”, cioè l'utilizzo di strumenti derivati dalla Information and Communication Technology (ICT) in campo medico, al fine di migliorare la salute e le cure disponibili per i pazienti. La eHealth si avvale di tecnologie che fondono insieme diverse scienze, quali per esempio informatica, ingegneria biomedica e ovviamente la medicina, e il suo ruolo nella pratica clinica è sempre più riconosciuto^{449,450}.

La eHealth consente la raccolta e conservazione di vari dati relativi ad esempio a parametri biometrici, e la trasmissione degli stessi dal paziente al curante e viceversa, tramite telefoni, smartphone, computer. Inoltre, il recente sviluppo di sensori indossabili, abbinabili agli smartphone, consente la registrazione continua e la trasmissione al curante di vari parametri (es. durata e tipologia di attività fisica, pressione arteriosa, frequenza cardiaca, ecc.)^{449,450}.

POTENZIALITÀ DELLA eHEALTH

La eHealth rappresenta un valido strumento per il clinico ed in particolare per il medico di medicina generale. Nello specifico, la eHealth e gli strumenti a essa connessi:

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

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

eHEALTH PER LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE TOTALE

Strumenti per il medico

Tra gli strumenti disponibili per il medico vi sono la cartella clinica elettronica e i servizi di telemedicina/telemonitoraggio. Il termine “cartella clinica elettronica” è in realtà molto generico, poiché include strumenti con funzioni e potenzialità molto differenti. Quelle più avanzate consentono, oltre alla registrazione di parametri vitali, di calcolare vari punteggi per la stratificazione del rischio/prognostica, tra i quali il rischio cardiovascolare (es. carte SCORE). Inoltre, sulla base delle informazioni cliniche inserite, alcuni software automaticamente settano gli obiettivi per il paziente (es. il target di colesterolo LDL), ricordano al medico quando è opportuno ripetere degli esami (es. esami del sangue) sulla base delle linee guida e infine offrono informazioni educative e connessioni dirette con i siti delle Società Scientifiche per favorire l'aggiornamento costante del medico. Nella Figura 44 è possibile osservare alcune schermate di una cartella clinica di questo tipo, “Misuriamo”, sviluppata da un team di medici di medicina generale⁴⁵¹. L'altro importante strumento dedicato ai medici, sebbene preveda una partecipazione superiore da parte del paziente, è la telemedicina/telemonitoraggio, cioè la possibilità per il paziente di trasmettere dati via linea telefonica/internet al medico, che li riceve tramite un software apposito capace di registrare e analizzare i dati. Alcuni esempi sono il telemonitoraggio di pazienti portatori di dispositivi per la diagnosi di aritmie (loop recorder), pacemaker o defibrillatori automatici impiantabili. Tutti questi strumenti sono in grado di registrare l'attività elettrica cardiaca e trasmetterla all'ospedale di riferimento. In questo modo, eventuali aritmie vengono individuate, il rischio e la prognosi vengono rivalutati costantemente ed è anche possibile valutare l'efficacia delle misure terapeutiche intraprese. Alcuni dispositivi particolarmente avanzati rilevano anche dati sull'impedenza toracica, indice indiretto del grado di compenso emodinamico in un paziente con insufficienza cardiaca. Nella Figura 45 è illustrato il flusso di lavoro in un esempio di sistema di telemedicina.



Figura 44. Sistema "Misuriamo".

Strumenti per il paziente

Numerose soluzioni sono state sviluppate anche per i pazienti. Si stima che circa il 70% della popolazione possieda uno smartphone, e di questi la metà abbia almeno un'applicazione dedicata alla salute. Ferma restando la necessità di garantire la privacy dell'utente e la necessità di verificare l'attendibilità delle informazioni contenute in queste app o l'accuratezza dei sensori ad esse abbinati, le app dedicate alla salute hanno dimostrato di essere un valido strumento nella gestione dei pazienti con patologie croniche e fattori di rischio cardiovascolare, in particolare ipertensione arteriosa, obesità e sovrappeso, diabete e dislipidemia. Queste app consentono la registrazione di vari parametri (es. peso, altezza, valori di pressione arteriosa, valori di glicemia, ecc.) e utilizzano strumenti comunicativi innovativi che hanno maggiore capacità di coinvolgere l'utente e, in tal modo, indurre modifiche comportamentali verso uno stile di vita più sano, favorendo il controllo di patologie croniche e fattori di rischio^{452,453}. Inoltre, molte di queste app consentono di connettere il paziente con il medico, che riceve trasmissioni di parametri (es. la pressione

arteriosa) dei propri pazienti⁴⁵⁴. Pochissime app hanno il supporto di Società Scientifiche che garantiscano l'accuratezza dei contenuti. Tra queste, ricordiamo la app supportata dalla Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa, "ESH CARE" (Ipertensione – Conosci e controlla la tua pressione), che offre tutte le funzioni sopracitate. Nella Figura 46 sono riprodotte alcune schermate dell'app per l'ipertensione "ESH CARE".

Infine, è in fase di sviluppo una nuova app, come parte del progetto CV PREVITAL promosso e finanziato dal Ministero della Salute⁴⁵⁵, che consentirà il monitoraggio, l'educazione e la gestione remota dei fattori di rischio cardiovascolare (convenzionali e non) e la rilevazione/modifica degli stili di vita scorretti (es. alimentazione inappropriata, attività fisica insufficiente). L'obiettivo di questo ambizioso progetto è quello di migliorare la prevenzione cardiovascolare in Italia attraverso nuove tecnologie informatiche in grado di monitorare e gestire in maniera ottimale il percorso della prevenzione, mettendo in sinergia i diversi attori, quali il cittadino in primis, i medici di medicina generale, i medici specialisti, i caregiver, i centri diagnostici e le farmacie.

M PENGO, G PARATI

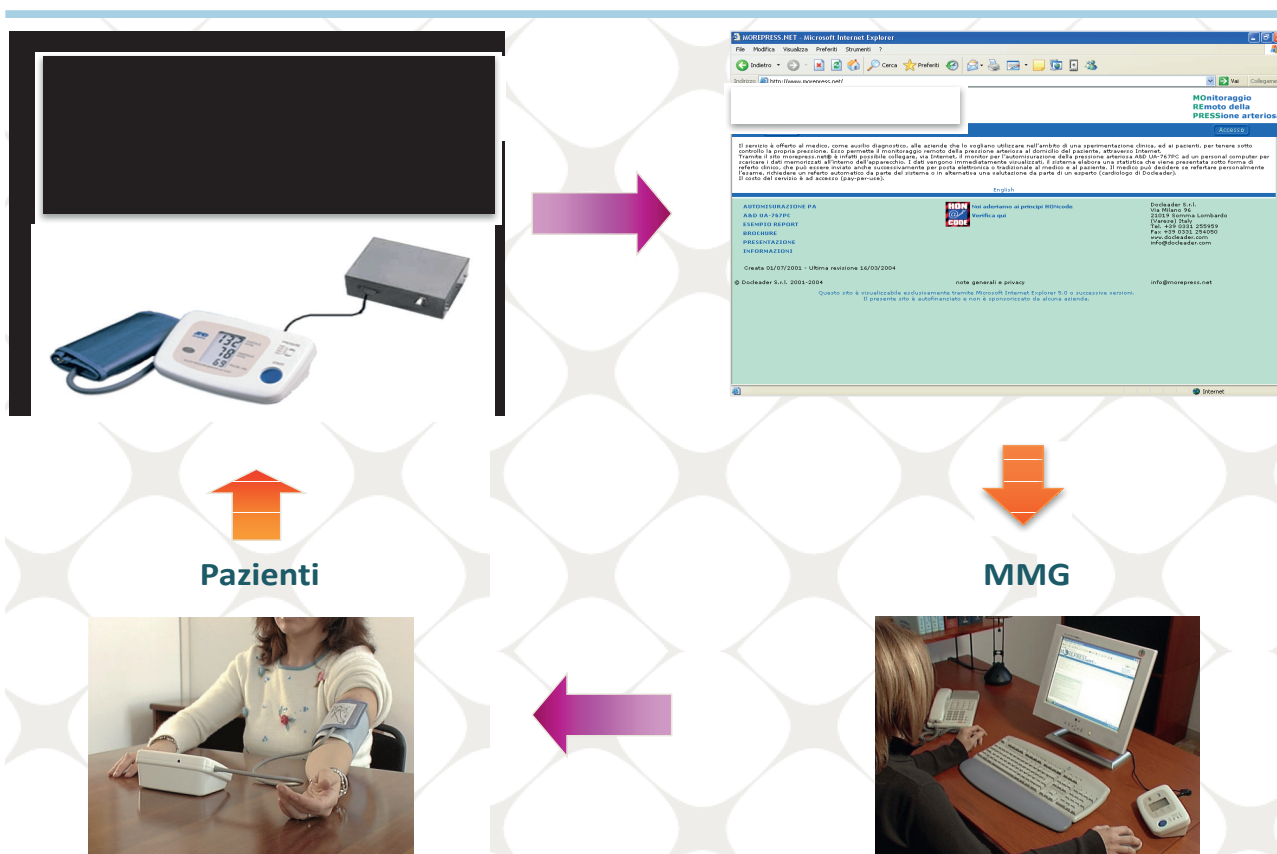


Figura 45. Esempio di monitoraggio remoto. MMG, medico di medicina generale.

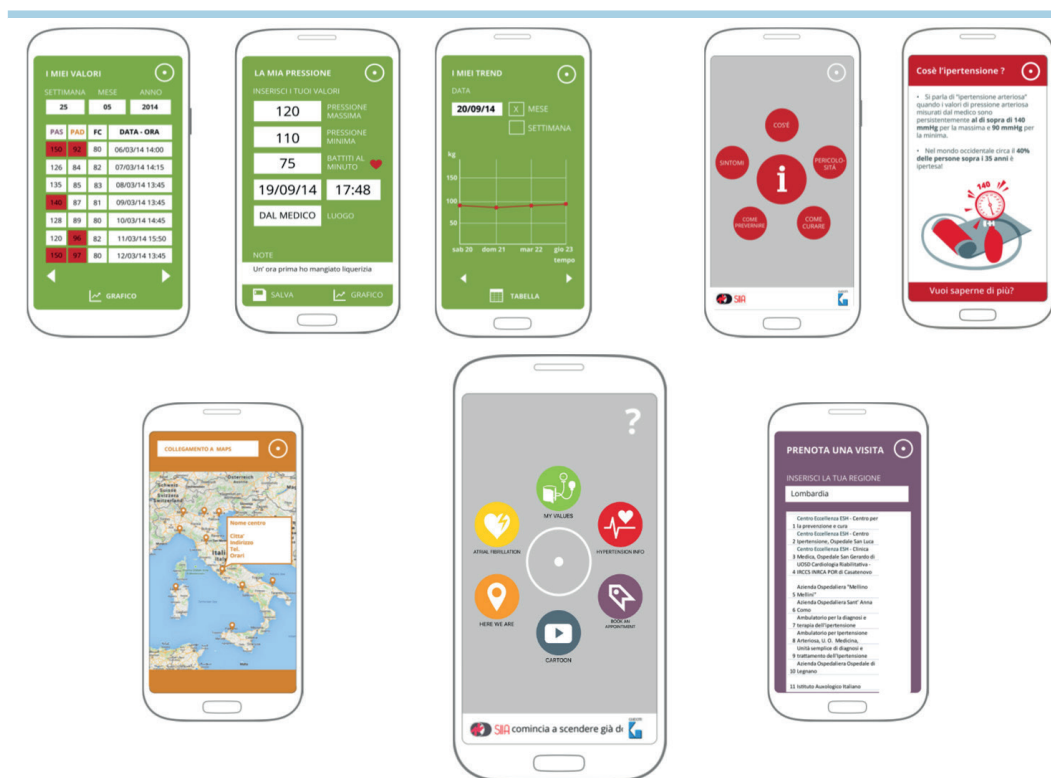


Figura 46. Alcune schermate dell'app "ESH CARE" supportata dalla Società Italiana dell'Iperensione Arteriosa.

CONCLUSIONI

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

Take home messages

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

BIBLIOGRAFIA

1. La Voce e il Tempo. Effetto Covid, il calvario delle liste d'attesa. 8 ottobre 2020. <https://votetempo.it/il-calvario-delle-liste-dattesa-in-piemonte> [ultimo accesso 31 marzo 2021].
2. De Rosa S, Spaccatella C, Basso C, et al.; Società Italiana di Cardiologia and the CCU Academy Investigators Group. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur Heart J* 2020;41:2083-8.
3. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart disease and stroke statistics – 2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2021;143:e254-743.
4. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol* 2020;5:831-40.
5. Mattioli AV, Ballerini Puviani M, Nasi M, Farinetti A. COVID-19 pandemic: the effects of quarantine on cardiovascular risk. *Eur J Clin Nutr* 2020;74:852-5.
6. Lippi G, Henry BM, Bovo C, Sanchis-Gomar F. Health risks and potential remedies during prolonged lockdowns for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis (Berl)* 2020;7:85-90.
7. Il Messaggero. Covid Roma, caos ospedali: saltano gli interventi e visite in ritardo. Aumentano i tempi d'attesa per gli esami. 9 ottobre 2020. https://www.ilmessaggero.it/roma/news/covid_ospedali_roma_interventi_visite_esami_ritardo_tempi_attesa_cosa_succede-5513955.html [ultimo accesso 31 marzo 2021].
8. Sabatino J, De Rosa S, Di Salvo G, Indolfi C. Impact of cardiovascular risk profile on COVID-19 outcome. A meta-analysis. *PLoS One* 2020;15:e0237131.
9. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-104.
10. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255-323.
11. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-88.
12. Nikolic M, Zivkovic V, Jovic JJ, et al. SGLT2 inhibitors: a focus on cardiac benefits and potential mechanisms. *Heart Fail Rev* 2021 Feb 3. doi: 10.1007/s10741-021-10079-9 [Epub ahead of print].
13. Patel MM, Uyeki TM. Influenza vaccine for patients with high-risk cardiovascular disease. *JAMA* 2021;325:33-5.
14. Palmieri L, Panico S, Vanuzzo D, et al.; Gruppo di Ricerca del Progetto CUORE. La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: il punteggio individuale del Progetto CUORE. *Ann Ist Super Sanita* 2004;40:393-9.
15. Giampaoli S, Palmieri L, Donfrancesco C, et al.; Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey Research Group. Cardiovascular health in Italy. Ten-year surveillance of cardiovascular diseases and risk factors: Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey 1998-2012. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22(2 Suppl):9-37.
16. Ogden CL, Fryar CD, Martin CB, et al. Trends in obesity prevalence by race and Hispanic origin 1999-2000 to 2017-2018. *JAMA* 2020;324:1208-10.
17. Hirode G, Wong RJ. Trends in the prevalence of metabolic syndrome in the United States, 2011-2016. *JAMA* 2020;323:2526-8.
18. Zhong WW, Ning H, Van Horn L, et al. Diet quality and long-term absolute risks for incident cardiovascular disease and mortality. *Am J Med* 2020 Sep 14. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.08.012 [Epub ahead of print].
19. Khera AV, Emdin CA, Drake I, et al. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease. *N Engl J Med* 2016;375:2349-58.
20. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e139-e596.
21. O'Connor EA, Evans CV, Rushkin MC, Redmond N, Lin JS. Behavioral counseling to promote a healthy diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults with cardiovascular risk factors: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2020;324:2076-94.
22. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al.; US Preventive Services Task Force. Behavioral counseling interventions to promote a healthy diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults with cardiovascular risk factors: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2020;324:2069-75.
23. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al.; American Heart Association Strategic Planning Task Force and Statistics Committee. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic impact goal through 2020 and beyond. *Circulation* 2010;121:586-613.
24. Perak AM, Lancki N, Kuang A, et al.; Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Cooperative Research Group. Associations of gestational cardiovascular health with pregnancy outcomes: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome study. *Am J Obstet Gynecol* 2021;224:210.e1-17.
25. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity – a comprehensive review. *Circulation* 2016;133:87-225.
26. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al.; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018;378:e34.
27. Miller V, Mente A, Dehghan M, et al.; Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study Investigators. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2017;390:2037-49.
28. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140:e596-646.
29. Chen GC, Tong X, Hu JY, et al. Whole-grain intake and cardiovascular, cancer, and total mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2016;104:164-72.
30. Zock PL, Mensink RP, Harryvan H, de Vries JH, Katan MB. Fatty acids in serum cholesteryl ester as quantitative biomarkers of dietary intake in humans. *Am J Epidemiol* 1997;145:1114-22.
31. Wang DD, Li Y, Chiuve SE, et al. Association of specific dietary fats with total and cause-specific mortality. *JAMA Intern Med* 2016;176:1134-45.
32. Witkowski M, Weeks TL, Hazen SL. Gut microbiota and cardiovascular disease. *Circ Res* 2020;127:553-70.
33. Asnicar F, Berry SE, Segata N. Microbiome connections with host metabolism and habitual diet from 1,098 deeply phenotyped individuals. *Nat Med* 2021;27:21-32.
34. Scientific concepts of functional foods in Europe. Consensus document. *Br J Nutr* 1999;81 Suppl 1:S1-27.
35. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, et al. European Cardiovascular Disease Statistics, 2017. Brussels, Belgium: European Heart Network; 2017.
36. Volkova E, Ni Mhurchu C. The influence of nutrition labeling and point of purchase information on food behaviours. *Curr Obes Rep* 2015;4:19-29.
37. Temple NJ. Front-of-package food labels: a narrative review. *Appetite* 2020;144:104485.
38. Van der Bend DLM, Lissner L. Differences and similarities between front-of-pack nutrition labels in Europe: a comparison of functional and visual aspects. *Nutrients* 2019;11:626-41.
39. Schema di decreto ministeriale che stabilisce la forma di presentazione e le condizioni di utilizzo del logo nutrizionale facoltativo complementare alla dichiarazione nutrizionale in applicazione dell'articolo 35 del regolamento (UE) 1169/2011. Numero di notifica: 2020/31/I (Italia). Data di ricezione: 27/01/2020. https://www.tuttocamere.it/files/alimenti/Dichiarazione_Nutrizionale_Schema_Decreto_02_2020.pdf [ultimo accesso 31 marzo 2021].
40. Volpe R, Maggi S. Nutrition labelling: we need a new European algorithm. *ES Journal of Nutritional Health* 2020;1:1010.
41. Primavesi L, Caccavelli G, Ciliberto A, Pauze E. Nutritional model can facilitate healthy and low-cost food choices. *Public Health Nutr* 2015;18:827-35.
42. Volpe R, Marchant S. Vending machines and cardiovascular prevention: how to implement healthy dietary habits at school. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2020;27:417-9.
43. Dendale P. Report on Cardiovascular Disease Prevention Summit. *Eur Heart J* 2020;41:1381-2.
44. Guazzi M, Faggiano P, Mareddu GF, et al. Worksite health and wellness in the European Union. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;56:508-14.
45. Perra A, De Mei B, Cattaneo C, Salmaso S. Le malattie croniche non trasmissibili (MCNT): la sfida del secolo, anche per il nostro Paese. *Bollettino Epidemiologico Nazionale* 2012. <https://www.epicentro.iss.it/ben/2012/marzo/2> [ultimo accesso 31 marzo 2021].
46. Health Affairs. Workplace Wellness Programs can generate savings. February 2010. <https://www.healthaffairs.org/doi/10.1377/hlthaff.2009.0626> [ultimo accesso 31 marzo 2021].
47. Reif J, Chan D, Jones D, et al. Effects of a workplace wellness program on employee health, health beliefs, and medical use: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2020;180:952-60.
48. Pesis-Katz I, Smith JA, Norsen L, et al. Reducing cardiovascular disease risk for employees through participation in wellness program. *Popul Health Manag* 2020;23:212-9.
49. Biffi A, Fernando F, Gualberti G, et al. Early impact of a corporate wellness project on cardiovascular risk: the Fit for Cardio study. *Medicina dello Sport* 2016;69:468-77.
50. Fernando F, Biffi A, Carluccio A, et al. The Ferrari Corporate Wellness Program: a drag effect towards cardiovascular prevention in healthy, physically active subjects [abstract]. *Eur Heart J* 2012;33:P4661.

51. Biffi A, Fernando F, Adami PE, et al. Ferrari Corporate Wellness Program: results of a pilot analysis and the "drag" impact in the workplace. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2018;25:261-6.
52. Lanier JB, Bury DC, Richardson SW. Diet and physical activity for cardiovascular disease prevention. *Am Fam Physician* 2016;93:919-24.
53. Solberg EE, Borjesson M, Sharma S, et al. Sudden cardiac arrest in sports – need for uniform registration: a position paper from the Sport Cardiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:657-67.
54. Corrado D, Drezner JA, Basso C, Pelliccia A, Thiene G. Strategies for the prevention of sudden cardiac death during sports. *Eur J Cardiovasc Rehabil* 2011;18:197-208.
55. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1959-63.
56. Corrado D, Zorzi A. Pre-participation screening of young competitive athletes. In: Pelliccia A, Corrado D, Borjesson M, Sharma S, eds. *The ESC Textbook of Sports Cardiology*. Oxford: Oxford University Press; 2019:339-51.
57. Corrado D, Zorzi A. Sudden death in athletes. *Int J Cardiol* 2017;237:67-70.
58. Harmon KG, Zigman M, Drezner JA. The effectiveness of screening history, physical exam, and ECG to detect potentially lethal cardiac disorders in athletes: a systematic review/meta-analysis. *J Electrocardiol* 2015;48:329-38.
59. Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA* 2006;296:1593-601.
60. Sharma S, Drezner JA, Baggish A, et al. International recommendations for electrocardiographic interpretation in athletes. *Eur Heart J* 2018;39:1466-80.
61. Daviglus ML, Liu K, Pirzada A, et al. Cardiovascular risk profile earlier in life and Medicare costs in the last year of life. *Arch Intern Med* 2005;165:1028-34.
62. Liu K, Daviglus ML, Loria CM, et al. Healthy lifestyle through young adulthood and the presence of low cardiovascular disease risk profile in middle age: the Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) study. *Circulation* 2012;125:996-1004.
63. Mokdad AH, Forouzanfar MH, Daoud F, et al. Global burden of diseases, injuries, and risk factors for young people's health during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2016;387:2383-401.
64. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28:1462-536.
65. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34:3035-87.
66. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159-219.
67. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-81.
68. Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282:1847-51.
69. Razak F, Davey Smith G, Subramanian SV. The idea of uniform change: is it time to revisit a central tenet of Rose's "strategy of preventive medicine"? *Am J Clin Nutr* 2016;104:1497-507.
70. Galletti F, Agabiti-Rosei E, Bernini G, et al. Excess dietary sodium and inadequate potassium intake by hypertensive patients in Italy: results of the MINISAL-SIIA study program. *J Hypertens* 2014;32:48-56.
71. Volpe M, Alderman MH, Furberg CD, et al. Beyond hypertension toward guidelines for cardiovascular risk reduction. *Am J Hypertens* 2004;17(11 Pt 1):1068-74.
72. Alderman MH, Furberg CD, Kostis JB, et al. Hypertension guidelines: criteria that might make them more clinically useful. *Am J Hypertens* 2002;15(10 Pt 1):917-23.
73. Capewell S, O'Flaherty M. What explains declining coronary mortality? Lessons and warnings. *Heart* 2008;94:1105-8.
74. Rasmussen-Torvik LJ, Shay CM, Abramson JG, et al. Ideal cardiovascular health is inversely associated with incident cancer: the Atherosclerosis Risk In Communities study. *Circulation* 2013;127:1270-5.
75. Navar-Boggan AM, Peterson ED, D'Agostino RB, Pencina MJ, Sniderman AD. Using age- and sex-specific risk thresholds to guide statin therapy: one size may not fit all. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1633-9.
76. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
77. McGorrian C, Yusuf S, Islam S, et al. Estimating modifiable coronary heart disease risk in multiple regions of the world: the INTERHEART Modifiable Risk Score. *Eur Heart J* 2011;32:581-9.
78. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:e149-61.
79. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
80. Wyszyński DF, Waterworth DM, Barter PJ, et al. Relation between atherogenic dyslipidemia and the Adult Treatment Program-III definition of metabolic syndrome (Genetic Epidemiology of Metabolic Syndrome Project). *Am J Cardiol* 2005;95:194-8.
81. Maloberti A, Giannattasio C, Bombelli M, et al. Hyperuricemia and risk of cardiovascular outcomes: the experience of the URRAS (Uric Acid Right for Heart Health) Project. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2020;27:121-8.
82. Sailam V, Karalis DG, Agarwal A, et al. Prevalence of emerging cardiovascular risk factors in younger individuals with a family history of premature coronary heart disease and low Framingham risk score. *Clin Cardiol* 2008;31:542-5.
83. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165:2644-50.
84. Volpe M. 2008 White Paper for Implementing Strategies and Interventions for Cardiovascular Prevention in Italy. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2008;15:63-73.
85. Volpe M, Mastromarino V, Battistoni A. Integrated preclinical cardiovascular prevention: a new paradigm to face growing challenges of cardiovascular disease. *Am J Cardiovasc Drugs* 2015;15:163-70.
86. Lauer MS, Anderson KM, Levy D. Influence of contemporary versus 30-year blood pressure levels on left ventricular mass and geometry: the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1287-94.
87. Agabiti-Rosei E, Rizzoni D. Microvascular structure as a prognostically relevant endpoint. *J Hypertens* 2017;35:914-21.
88. Cuspidi C, Negri F, Giudici V, et al. Echocardiography in clinical practice: the burden of arterial hypertension. A multicenter Italian survey. *J Hum Hypertens* 2010;24:395-402.
89. Muias ML, Salvetti M, Zulli R, et al. Structural association between the carotid artery and the left ventricle in a general population in Northern Italy: the Vobarno study. *J Hypertens* 1998;16(12 Pt 1):1805-12.
90. Sciarretta S, Valenti V, Tocci G, et al. Association of renal damage with cardiovascular diseases is independent of individual cardiovascular risk profile in hypertension: data from the Italy – Developing Education and awareness on MicroAlbuminuria in patients with hypertensive Disease study. *J Hypertens* 2010;28:251-8.
91. Sciarretta S, Pontremoli R, Agabiti-Rosei E, et al. Independent association of ECG abnormalities with microalbuminuria and renal damage in hypertensive patients without overt cardiovascular disease: data from Italy-Developing Education and awareness on MicroAlbuminuria in patients with hypertensive Disease study. *J Hypertens* 2009;27:410-7.
92. Tocci G, Figliuzzi I, Presta V, et al. Adding markers of organ damage to risk score models improves cardiovascular risk assessment: prospective analysis of a large cohort of adult outpatients. *Int J Cardiol* 2017;248:342-8.
93. Tocci G, Presta V, Figliuzzi I, Volpe M. Search of multiple markers of organ damage for better cardiovascular risk stratification in hypertension: role of "SHATS" syndrome in the clinical practice. *Int J Cardiol* 2018;263:154-5.
94. Tocci G, Presta V, Figliuzzi I, et al. Reclassification of hypertensive outpatients according to new US guidelines on high blood pressure. *Am J Hypertens* 2019;32:77-87.
95. Del Pinto R, Pagliacci S, De Feo M, Grassi D, Ferri C; Italian Society of Hypertension and Federfarma. Prevalence of hypertension and associated cardiovascular risk factors among pharmacies customers: an Italian nationwide epidemiological survey. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:228-30.
96. World Health Organization. The Global Health Observatory. <http://www.who.int/gho/database/en/> [ultimo accesso 31 marzo 2021].
97. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab in patients with polyvascular disease and recent acute coronary syndrome: ODYSSEY OUTCOMES trial. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1167-76.
98. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, et al. Worldwide trends in body-mass in-

BIBLIOGRAFIA

- dex, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 12.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2017;390:2627-42.
99. Raleigh VS. Trends in life expectancy in EU and other OECD countries: why are improvements slowing? *OECD Health Working Papers* 2019; No. 108. <https://doi.org/10.1787/223159ab-en> [ultimo accesso 31 marzo 2021].
100. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020;75:1334-57.
101. Genovesi S, Parati G, Giussani M, et al. How to apply European and American guidelines on high blood pressure in children and adolescents. a position paper endorsed by the Italian Society of Hypertension and the Italian Society of Pediatrics. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2020;27:183-93.
102. Poli A, Barbagallo CM, Cicero AFG, et al. Nutraceuticals and functional foods for the control of plasma cholesterol levels. An intersociety position paper. *Pharmacol Res* 2018;134:51-60.
103. De Smet E, Mensink RP, Plat J. Effects of plant sterols and stanols on intestinal cholesterol metabolism: suggested mechanisms from past to present. *Mol Nutr Food Res* 2012;56:1058-72.
104. Musa-Veloso K, Poon TH, Elliot JA, Chung C. A comparison of the LDL-cholesterol lowering efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous dose range: results of a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2011;85:9.
105. Yoo EG. Sitosterolemia: a review and update of pathophysiology, clinical spectrum, diagnosis, and management. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2016;21:7-14.
106. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:30-42.
107. Behera SS, Ray RC. Konjac glucomannan, a promising polysaccharide of *Amorphophallus konjac* K. Koch in health care. *Int J Biol Macromol* 2016;92:942-56.
108. Hartley L, May MD, Loveman E, Colquitt JL, Rees K. Dietary fibre for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;1:CD011472.
109. Sahebkar A, Serban MC, Gluba-Brzózka A, et al. Lipid-modifying effects of nutraceuticals: an evidence-based approach. *Nutrition* 2016;32:1179-92.
110. Zhu X, Sun X, Wang M, et al. Quantitative assessment of the effects of beta-glucan consumption on serum lipid profile and glucose level in hypercholesterolemic subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015;25:714-23.
111. Gibb RD, McRorie JW Jr, Russell DA, Hasselblad V, D'Alessio DA. Psyllium fiber improves glycemic control proportional to loss of glycemic control: a meta-analysis of data in euglycemic subjects, patients at risk of type 2 diabetes mellitus, and patients being treated for type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2015;102:1604-14.
112. Sood N, Baker VL, Coleman CI. Effect of glucomannan on plasma lipid and glucose concentrations, body weight, and blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1167-75.
113. Cicero AF, Fogacci F, Zamboni A. Red yeast rice for hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:620-8.
114. Gerards MC, Terlouw RJ, Yu H, Koks CH, Gerdes VE. Traditional Chinese lipid-lowering agent red yeast rice results in significant LDL reduction but safety is uncertain – a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2015;240:415-23.
115. Fogacci F, Banach M, Mikhailidis DP, et al.; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group; International Lipid Expert Panel (ILEP). Safety of red yeast rice supplementation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2019;143:1-16.
116. Ye P, Lu ZL, Du BM, et al.; CCSPS Investigators. Effect of xuezhikang on cardiovascular events and mortality in elderly patients with a history of myocardial infarction: a subgroup analysis of elderly subjects from the China Coronary Secondary Prevention Study. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:1015-22.
117. Giglio RV, Patti AM, Nikolic D, et al. The effect of bergamot on dyslipidemia. *Phytomedicine* 2015;23:1175-81.
118. Mannucci C, Navarra M, Calapai F, Squeri R, Gangemi S, Calapai G. Clinical pharmacology of Citrus bergamia: a systematic review. *Phytother Res* 2017;31:27-39.
119. Liu CS, Zheng YR, Zhang YF, Long XY. Research progress on berberine with a special focus on its oral bioavailability. *Fitoterapia* 2016;109:274-82.
120. Li XY, Zhao ZX, Huang M, et al. Effect of berberine on promoting the excretion of cholesterol in high-fat diet-induced hyperlipidemic hamsters. *J Transl Med* 2015;13:278.
121. Zhu JX, Tang D, Feng L, et al. Development of self-microemulsifying drug delivery system for oral bioavailability enhancement of berberine hydrochloride. *Drug Dev Ind Pharm* 2013;39:499-506.
122. Lan J, Zhao Y, Dong F, et al. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension. *J Ethnopharmacol* 2015;161:69-81.
123. Sahebkar A, Pirro M, Banach M, Mikhailidis DP, Atkin SL, Cicero AFG. Lipid-lowering activity of artichoke extracts: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2018;58:2549-56.
124. Santos HO, Bueno AA, Mota JF. The effect of artichoke on lipid profile: a review of possible mechanisms of action. *Pharmacol Res* 2018;137:170-8.
125. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to EPA, DHA, DPA and maintenance of normal blood pressure (ID 502), maintenance of normal HDL-cholesterol concentrations (ID 515), maintenance of normal (fasting) blood concentrations of triglycerides (ID 517), maintenance of normal LDL-cholesterol concentrations (ID 528, 698) and maintenance of joints (ID 503, 505, 507, 511, 518, 524, 526, 535, 537) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J* 2009;7:1263-89.
126. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA), docosapentaenoic acid (DPA) and maintenance of normal cardiac function (ID 504, 506, 516, 527, 538, 703, 1128, 1317, 1324, 1325), maintenance of normal blood glucose concentrations (ID 566), maintenance of normal blood pressure (ID 506, 516, 703, 1317, 1324), maintenance of normal blood HDL-cholesterol concentrations (ID 506), maintenance of normal (fasting) blood concentrations of triglycerides (ID 506, 527, 538, 1317, 1324, 1325), maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 527, 538, 1317, 1325, 4689) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J* 2010;8:1796-828.
127. Harris WS, Bulchandani D. Why do omega-3 fatty acids lower serum triglycerides? *Curr Opin Lipidol* 2006;17:387-93.
128. Eslick GD, Howe PR, Smith C, Priest R, Bensoussan A. Benefits of fish oil supplementation in hyperlipidemia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2009;136:4-16.
129. Cicero AF, Rosticci M, Morbini M, et al. Lipid-lowering and anti-inflammatory effects of omega 3 ethyl esters and krill oil: a randomized, cross-over, clinical trial. *Arch Med Sci* 2016;12:507-12.
130. Cicero AF, Morbini M, Borghi C. Do we need "new" omega-3 polyunsaturated fatty acids formulations? *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:285-8.
131. Cicero AF, Colletti A. Combinations of phytomedicines with different lipid lowering activity for dyslipidemia management: the available clinical data. *Phytomedicine* 2015;23:1113-8.
132. Cicero AF, Kennedy C, Knezevic T, et al. Efficacy and safety of Armolipid Plus®: an updated PRISMA compliant systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Nutrients* 2021;13:638.
133. Avallone R, Vitale G, Bertolotti M. Omega-3 fatty acids and neurodegenerative diseases: new evidence in clinical trials. *Int J Mol Sci* 2019;20:4256.
134. Jain AP, Aggarwal KK, Zhang PY. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19:441-5.
135. Ou J, Tu H, Shan B, et al. Unsaturated fatty acids inhibit transcription of the sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1c) gene by antagonizing ligand-dependent activation of the LXR. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:6027-32.
136. Arca M, Borghi C, Pontremoli R, et al. Hypertriglyceridemia and omega-3 fatty acids: their often overlooked role in cardiovascular disease prevention. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018;28:197-205.
137. Arca M, Veronesi C, D'Erasmus L, et al. Association of hypertriglyceridemia with all-cause mortality and atherosclerotic cardiovascular events in a low-risk Italian population: the TG-REAL retrospective cohort analysis. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e015801.
138. Skulas-Ray AC, Wilson PWF, Harris WS, et al. Omega-3 fatty acids for the management of hypertriglyceridemia: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2019;140:e673-91.
139. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002;105:1897-903.
140. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al.; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22.
141. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:2268-80.
142. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;3:CD003177.
143. Feng X, Zhang L, Xu S, et al. ATP-citrate lyase (ACLY) in lipid metabolism and athero-

- sclerosis: an updated review. *Prog Lipid Res* 2020;77:101006.
144. Ference BA, Ray KK, Catapano AL, et al. Mendelian randomization study of *ACLY* and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2019;380:1033-42.
145. Ruscica M, Banach M, Sahebkar A, et al. ETC-1002 (bempedoic acid) for the management of hyperlipidemia: from preclinical studies to phase 3 trials. *Expert Opin Pharmacother* 2019;20:791-803.
146. European Medicines Agency. Nilemdo. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nilemdo> [ultimo accesso 31 marzo 2021].
147. Watkins PA. Very-long-chain acyl-CoA synthetases. *J Biol Chem* 2008;283:1773-7.
148. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun* 2016;7:13457.
149. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:593-603.
150. Banach M, Duell PB, Gotto AM Jr, et al. Association of bempedoic acid administration with atherogenic lipid levels in phase 3 randomized clinical trials of patients with hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol* 2020;5:1-12.
151. Bays HE, Banach M, Catapano AL, et al. Bempedoic acid efficacy and safety in high CVD risk patients treated with or without ezetimibe: pooled analysis of 4 phase 3 clinical trials. *J Clin Lipidol* 2020;14:P569-70.
152. Cicero AFG, Fogacci F, Hernandez AV, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid for the treatment of hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2020;17:e1003121.
153. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, et al. Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: the CLEAR Wisdom randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322:1780-8.
154. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al.; CLEAR Harmony Trial. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2019;380:1022-32.
155. Laufs U, Banach M, Mancini GB, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e011662.
156. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GB, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 2018;277:195-203.
157. Sato M, Mamada H, Anzai N, et al. Renal secretion of uric acid by organic anion transporter 2 (OAT2/SLC22A7) in human. *Biol Pharm Bull* 2010;33:498-503.
158. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al.; Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1500-9.
159. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al.; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489-99.
160. Karatasakis A, Danek BA, Karacsonyi J, et al. Effect of PCSK9 inhibitors on clinical outcomes in patients with hypercholesterolemia: a meta-analysis of 35 randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006910.
161. White CM. Therapeutic potential and critical analysis of the PCSK9 monoclonal antibodies evolocumab and alirocumab. *Ann Pharmacother* 2015;49:1327-35.
162. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.
163. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-107.
164. Van Bruggen F, Nijhuis G, Zuidema S, et al. Serious adverse events and deaths in PCSK9 inhibitor trials reported on ClinicalTrials.gov: a systematic review. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020;13:787-96.
165. Watts JK, Corey DR. Silencing disease genes in the laboratory and the clinic. *J Pathol* 2012;226:365-79.
166. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, et al. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med* 2017;376:41-51.
167. Khvorova A. Oligonucleotide therapeutics – a new class of cholesterol-lowering drugs. *N Engl J Med* 2017;376:4-7.
168. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2017;376:1430-40.
169. Ray K, Stoekenbroek RM, Kallend D, et al. Effect of an RNAi therapeutic targeting PCSK9 on atherogenic lipoproteins: pre-specified secondary endpoints in ORION 1. *Atherosclerosis* 2018;275:e9.
170. Ray KK, Stoekenbroek RM, Kallend D, et al. Effect of 1 or 2 doses of inclisiran on low-density lipoprotein cholesterol levels: one-year follow-up of the ORION-1 randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2019;4:1067-75.
171. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al.; ORION-9 Investigators. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;382:1520-30.
172. Raal F, Lepor N, Kallend D, et al. Inclisiran durably lowers LDL-C And Pcsk9 expression in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia: the Orion-2 pilot study. *Atherosclerosis* 2019;287:e7.
173. Landmesser U, Haghighi A, Leiter LA, et al. Effect of inclisiran, the siRNA against PCSK9, on platelets, immune cells and immunological biomarkers-a pre-specified analysis from ORION-1. *Cardiovasc Res* 2021;117:284-91.
174. Horton WB, Barrett EJ. Microvascular dysfunction in diabetes mellitus and cardiometabolic disease. *Endocr Rev* 2021;42:29-55.
175. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of medical care in diabetes – 2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl 1):S125-50.
176. Hanlon P, Fauré I, Corcoran N, et al. Frailty measurement, prevalence, incidence, and clinical implications in people with diabetes: a systematic review and study-level meta-analysis. *Lancet Healthy Longev* 2020;1:e106-16.
177. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019;42:1593-603.
178. American Diabetes Association. 7. Diabetes technology: Standards of medical care in diabetes – 2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl 1):S85-99.
179. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al.; Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
180. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
181. Danne T, Nimri R, Battelino T, et al International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2017;40:1631-40.
182. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care* 2019;42:400-5.
183. Mayeda L, Katz R, Ahmad I, et al. Glucose time in range and peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;8:e000991.
184. Guo Q, Zang P, Xu S, et al. Time in range, as a novel metric of glycemic control, is reversely associated with presence of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy independent of HbA1c in Chinese type 2 diabetes. *J Diabetes Res* 2020;2020:5817074.
185. Kristensen K, Ogge LE, Sengpiel V, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes: an observational cohort study of 186 pregnancies. *Diabetologia* 2019;62:1143-53.
186. Lu J, Ma X, Shen Y, et al. Time in range is associated with carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2020;22:72-8.
187. Lu J, Wang C, Shen Y, et al. Time in range in relation to all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Diabetes Care* 2021;44:549-55.
188. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al.; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
189. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al.; VERTIS CV Investigators. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:1425-35.
190. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al.; SCORED Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2021;384:129-39.
191. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al.; Harmony Outcomes Committees and Investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519-29.
192. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121-30.
193. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al.; PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:841-51.
194. Husain M, Bain SC, Jeppesen OK, et al. Semaglutide (SUSTAIN and PIONEER) reduces cardiovascular events in type 2 diabetes across varying cardiovascular risk. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:442-51.
195. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investiga-

BIBLIOGRAFIA

- tors. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
196. Packer M, Anker SD, Butler J, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-24.
197. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al.; CREDESCENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-306.
198. Heerspink HJ, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-46.
199. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
200. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, et al. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004;141:413-20.
201. Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1310-7.
202. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes – 2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl 1):S111-24.
203. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2020;98:S1-115.
204. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407-77.
205. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e78-140.
206. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e139-228.
207. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2020 Aug 29. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575 [Epub ahead of print].
208. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019;50:e344-418.
209. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al.; ARRIVE Executive Committee. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1036-46.
210. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al.; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
211. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al.; ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1529-39.
212. Bibbins-Domingo K; U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2016;164:836-45.
213. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, et al.; THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:1309-20.
214. Zheng SL, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2019;321:277-87.
215. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al.; ASPREE Investigator Group. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1519-28.
216. Agenzia Italiana del Farmaco. Cardioaspirin. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000022_024840_RCP.pdf&retry=0&sys=mb0b113 [ultimo accesso 31 marzo 2021].
217. Volpe M, Battistoni A, Gallo G, Rubattu S, Tocci G. Executive summary of the 2018 Joint Consensus Document on Cardiovascular Disease Prevention in Italy. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2018;25:327-41.
218. Patrono C, Morais J, Baigent C, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of coronary atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1760-76.
219. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006;113:2335-62.
220. Farmakis D, Mueller C, Apple FS. High-sensitivity cardiac troponin assays for cardiovascular risk stratification in the general population. *Eur Heart J* 2020;41:4050-6.
221. Volpe M, Rubattu S, Burnett J Jr. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives. *Eur Heart J* 2014;35:419-25.
222. Tsigkou V, Siasos G, Bletsas E, et al. The predictive role for ST2 in patients with acute coronary syndromes and heart failure. *Curr Med Chem* 2020;27:4479-93.
223. Zhong X, Qian X, Chen G, Song X. The role of galectin-3 in heart failure and cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2019;46:197-203.
224. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med* 2012;367:1310-20.
225. Lowe GD. Fibrin D-dimer and cardiovascular risk. *Semin Vasc Med* 2005;5:387-98.
226. Chu SH, Huang M, Kelly RS, et al.; Consortium of Metabolomics Studies Statistics Working Group. Integration of metabolomic and other omics data in population-based study designs: an epidemiological perspective. *Metabolites* 2019;9:117.
227. Wang X, Dong Y, Fang T, et al. Circulating microRNA-423-3p improves the prediction of coronary artery disease in a general population – six-year follow-up results from the China-Car-diovascular Disease Study. *Circ J* 2020;84:1155-62.
228. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004;350:655-63.
229. Blankenberg S, Zeller T, Saarela O, et al.; MORGAM Project. Contribution of 30 biomarkers to 10-year cardiovascular risk estimation in 2 population cohorts: the MONICA, risk, genetics, archiving, and monograph (MORGAM) biomarker project. *Circulation* 2010;121:2388-97.
230. Willeit P, Kaptoge S, Welsh P, et al.; Natriuretic Peptides Studies Collaboration. Natriuretic peptides and integrated risk assessment for cardiovascular disease: an individual-participant-data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:840-9.
231. Blankenberg S, Salomaa V, Makarova N, et al.; BiomarcAR Investigators. Troponin I and cardiovascular risk prediction in the general population: the BiomarcAR consortium. *Eur Heart J* 2016;37:2428-37.
232. Jia X, Sun W, Hoogeveen RC, et al. High-sensitivity troponin I and incident coronary events, stroke, heart failure hospitalization, and mortality in the ARIC study. *Circulation* 2019;139:2642-53.
233. Willeit P, Welsh P, Evans JDW, et al. High-sensitivity cardiac troponin concentration and risk of first-ever cardiovascular outcomes in 154,052 participants. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:558-68.
234. Brunner FJ, Waldeyer C, Ojeda F, et al.; Multinational Cardiovascular Risk Consortium. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. *Lancet* 2019;394:2173-83.
235. Ford I, Shah AS, Zhang R, et al. High-sensitivity cardiac troponin, statin therapy, and risk of coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2719-28.
236. Ford I, Murray H, Packard CJ, Shepherd J, Macfarlane PW, Cobbe SM; West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Long-term follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study. *N Engl J Med* 2007;357:1477-86.
237. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006;368:666-78.
238. Santini F, Busetto L, Cresci B, Sbraccia. SIO Management algorithm for patients with overweight or obesity: consensus statement of the Italian Society for Obesity (SIO). *Eat Weight Disord* 2016;21:305-7.
239. Sharma AM, Kushner RF. A proposed clinical staging system for obesity. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:289-95.
240. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, et al.; International Federation for Surgery of Obesity and Metabolic Disorders-European Chapter (IFSO-EC); European Association for the Study of Obesity (EASO); European Association for the Study of Obesity Obesity Management Task Force (EASO OMFT). Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Surg* 2014;24:42-55.
241. Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle Malattie Metaboliche. Linee guida di chirurgia dell'obesità. Edizione 2016. SICOB 2016:1-82. https://www.sicob.org/00_materiali/linee_guida_2016.pdf [ultimo accesso 31 marzo 2021].
242. Sorli C, Harashima SI, Tsoukas MG, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind,

- randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:251-60.
- 243.** Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
- 244.** O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet* 2018;392:637-49.
- 245.** Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al.; STEP 1 Study Group. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021;384:989.
- 246.** Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, et al.; STEP 3 Investigators. Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity: the STEP 3 randomized clinical trial. *JAMA* 2021 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2021.1831 [Epub ahead of print].
- 247.** Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med* 2020;54:1451-62.
- 248.** Kohl HW 3rd, Craig CL, Lambert EV, et al.; Lancet Physical Activity Series Working Group. The pandemic of physical inactivity: global action for public health. *Lancet* 2012;380:294-305.
- 249.** Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1.9 million participants. *Lancet Glob Health* 2018;6:e1077-86.
- 250.** World Health Organization. Physical activity. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity> [ultimo accesso 31 marzo 2021].
- 251.** World Health Organization. Global action plan on physical activity 2018-2030: more active people for a healthier world. Geneva: WHO; 2018.
- 252.** Wen CP, Wai JP, Tsai MK, et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet* 2011;378:1244-53.
- 253.** Mora S, Cook N, Buring JE, Ridker PM, Lee IM. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms *Circulation* 2007;116:2110-8.
- 254.** Lee D, Pate RR, Lavie CJ, Sui X, Church TS, Blair SN. Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:472-81.
- 255.** Schnohr P, O'Keefe JH, Marott JL, Lange P, Jensen GB. Dose of jogging and long-term mortality: the Copenhagen City Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:411-9.
- 256.** O'Keefe JH, Lavie CJ, Guazzi M. Part 1: potential dangers of extreme endurance exercise: how much is too much? Part 2: screening of school-age athletes. *Prog Cardiovasc Dis* 2015;57:396-405.
- 257.** Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, Hsieh CC. Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *N Engl J Med* 1986;314:605-13.
- 258.** Rahman I, Bellavia A, Wolk A, Orsini N. Physical activity and heart failure risk in a prospective study of men. *JACC Heart Fail* 2015;3:681-7.
- 259.** Maslov PZ, Schulman A, Lavie CJ, Narula J. Personalized exercise dose prescription. *Eur Heart J* 2018;39:2346-55.
- 260.** Gevaert AB, Adams V, Bahlis M, et al. Towards a personalised approach in exercise-based cardiovascular rehabilitation: how can translational research help? A "call to action" from the Section on Secondary Prevention and Cardiac Rehabilitation of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:1369-85.
- 261.** Gasparini R, Amicizia D, Lai PL, Panatto D. Clinical and socioeconomic impact of seasonal and pandemic influenza in adults and the elderly. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8:21-8.
- 262.** Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004;292:1333-40.
- 263.** Smith NM, Bresee JS, Shay DK, Uyeki TM, Cox NJ, Strikas RA; Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1-42.
- 264.** Smith SA, Poland GA. Use of influenza and pneumococcal vaccines in people with diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:95-108.
- 265.** Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2017-2018. http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=3037 [ultimo accesso 31 marzo 2021].
- 266.** Glezen WP, Decker M, Perrotta DM. Survey of underlying conditions of persons hospitalized with acute respiratory disease during influenza epidemics in Houston, 1978-1981. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:550-5.
- 267.** Reichert TA, Simonsen L, Sharma A, Pardo SA, Fedson DS, Miller MA. Influenza and the winter increase in mortality in the United States, 1959-1999. *Am J Epidemiol* 2004;160:492-502.
- 268.** Fleming DM, Cross KW, Pannell RS. Influenza and its relationship to circulatory disorders. *Epidemiol Infect* 2005;133:255-62.
- 269.** Mackenbach JP, Kunst AE, Looman CW. Seasonal variation in mortality in The Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 1992;46:261-5.
- 270.** Naghavi M, Wyde P, Litovsky S, et al. Influenza infection exerts prominent inflammatory and thrombotic effects on the atherosclerotic plaques of apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2003;107:762-8.
- 271.** Haidari M, Wyde PR, Litovsky S, et al. Influenza virus directly infects, inflames, and resides in the arteries of atherosclerotic and normal mice. *Atherosclerosis* 2010;208:90-6.
- 272.** Van Lenten BJ, Wagner AC, Nayak DP, Hama S, Navab M, Fogelman AM. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza A infection. *Circulation* 2001;103:2283-8.
- 273.** Gurevich VS, Pleskov VM, Levaya MV. Autoimmune nature of influenza atherogenicity. *Ann NY Acad Sci* 2005;1050:410-6.
- 274.** Madjid M, Aboshady I, Awan I, Litovsky S, Casscells SW. Influenza and cardiovascular disease: is there a causal relationship? *Tex Heart Inst J* 2004;31:4-13.
- 275.** Spencer FA, Goldberg RJ, Becker RC, Gore JM. Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the second National Registry of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1226-33.
- 276.** Clayton TC, Capps NE, Stephens NG, Wedzicha JA, Meade TW. Recent respiratory infection and the risk of myocardial infarction. *Heart* 2005;91:1601-2.
- 277.** Mattila KJ. Viral and bacterial infections in patients with acute myocardial infarction. *J Intern Med* 1989;225:293-6.
- 278.** Meier CR, Jick SS, Derby LE, Vasilakis C, Jick H. Acute respiratory-tract infections and risk of first-time acute myocardial infarction. *Lancet* 1998;351:1467-71.
- 279.** Clayton TC, Thompson M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of cardiovascular disease: case-control study through a general practice database. *Eur Heart J* 2008;29:96-103.
- 280.** 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.
- 281.** LeBras MH, Barry AR. Influenza vaccination for secondary prevention of cardiovascular events: a systematic review. *Can J Hosp Pharm* 2017;70:27-34.
- 282.** Amato M, Werba JP, Frigerio B, et al. Relationship between influenza vaccination coverage rate and COVID-19 outbreak: an Italian ecological study. *Vaccines* 2020;8:535.
- 283.** Ministero della Salute. Dati coperture vaccinali. <http://www.salute.gov.it/portale/influenza/dettaglioContenutiInfluenza.jsp?lingua=italiano&id=679&area=influenza&menu=vuoto> [ultimo accesso 31 marzo 2021].
- 284.** Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2021-2022. http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=5422 [ultimo accesso 31 marzo 2021].
- 285.** Kyaw MH, Rose CE Jr, Fry AM, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis* 2005;192:377-86.
- 286.** Ren S, Newby D, Li SC, et al. Effect of the adult pneumococcal polysaccharide vaccine on cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 2015;2:e000247.
- 287.** Marra F, Zhang A, Gillman E, Bessai K, Parhar K, Vadlamudi NK. The protective effect of pneumococcal vaccination on cardiovascular disease in adults: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020;99:204-13.
- 288.** Corrales-Medina VF, Suh KN, Rose G, et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS Med* 2011;8:e1001048.
- 289.** Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodriguez-Blanco T, et al. Clinical effectiveness of pneumococcal vaccination against acute myocardial infarction and stroke in people over 60 years: the CAPAMIS study, one-year follow-up. *BMC Public Health* 2012;12:222.
- 290.** Lamontagne F, Garant MP, Carvalho JC, Lanthier L, Smieja M, Pilon D. Pneumococcal vaccination and risk of myocardial infarction. *CMAJ* 2008;179:773-7.
- 291.** Hung IF, Leung AY, Chu DW, et al. Prevention of acute myocardial infarction and stroke among elderly persons by dual pneumococcal and influenza vaccination: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2010;51:1007-16.
- 292.** Eurich DT, Johnstone JJ, Minhas-Sandhu JK, Marrie TJ, Majumdar SR. Pneumococcal vaccination and risk of acute coronary syndromes in patients with pneumonia: population-based cohort study. *Heart* 2012;98:1072-7.
- 293.** Bonten M, Bolkenbaas M, Huijts S, et al. Community Acquired Pneumonia Immunisation Trial in Adults (CAPITA) [abstract]. *Pneumonia* 2014;3:9.
- 294.** Sando E, Suzuki M, Furumoto A, et al. Impact of the pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on serotype distribution and clinical characteristics of pneumococcal pneumonia in adults: the Japan Pneumococcal Vaccine Effectiveness Study (J-PAVE). *Vaccine* 2019;37:2687-93.
- 295.** Lawrence H, Pick H, Baskaran V, et al.

BIBLIOGRAFIA

- Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against vaccine serotype pneumococcal pneumonia in adults: a case-control test-negative design study. *PLoS Med* 2020;17:e1003326.
296. McLaughlin JM, Jiang Q, Isturiz RE, et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against hospitalization for community-acquired pneumonia in older US adults: a test-negative design. *Clin Infect Dis* 2018;67:1498-506.
297. Volpi A, Gross G, Hercogova J, Johnson RW. Current management of herpes zoster. The European view. *Am J Clin Dermatol* 2005;6:317-25.
298. Yang YW, Chen YH, Wang KH, Lin HW. Risk of herpes zoster among patients with chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *CMAJ* 2011;183:E275-80.
299. Coplan PM, Schmader K, Nikas A, et al. Development of a measure of the burden of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia for prevention trials: adaptation of the brief pain inventory. *J Pain* 2004;5:344-56.
300. Johnson RW, Rice AS. Postherpetic neuralgia. *N Engl J Med* 2014;371:1526-33.
301. Cunningham AL, Breuer J, Dwyer DE, et al. The prevention and management of herpes zoster. *Med J Aust* 2008;188:171-6.
302. Levi M, Bellini I, Capecci L, et al. The burden of disease of herpes zoster in Tuscany. A retrospective search of hospital discharge records, 2002-2012. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11:185-91.
303. Hata A, Kuniyoshi M, Ohkusa Y. Risk of herpes zoster in patients with underlying diseases: a retrospective hospital-based cohort study. *Infection* 2011;39:537-44.
304. Kawai K, Yawn BP. Risk factors for herpes zoster: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2017;92:1806-21.
305. Kang JH, Ho JD, Chen YH, Lin HC. Increased risk of stroke after a herpes zoster attack: a population-based follow-up study. *Stroke* 2009;40:3443-8.
306. Lin HC, Chien CW, Ho JD. Herpes zoster ophthalmicus and the risk of stroke: a population-based follow-up study. *Neurology* 2010;74:792-7.
307. Sreenivasan N, Basit S, Wohlfarth J, et al. The short- and long-term risk of stroke after herpes zoster – a nationwide population-based cohort study. *PLoS One* 2013;8:e69156.
308. Breuer J, Pacou M, Gauthier A, Brown MM. Herpes zoster as a risk factor for stroke and TIA: a retrospective cohort study in the UK. *Neurology* 2014;82:206-12.
309. Langan SM, Minassian C, Smeeth L, Thomas SL. Risk of stroke following herpes zoster: a self-controlled case-series study. *Clin Infect Dis* 2014;58:1497-503.
310. Marra F, Ruckenstein J, Richardson K. A meta-analysis of stroke risk following herpes zoster infection. *BMC Infect Dis* 2017;17:198.
311. Forbes HJ, Williamson E, Benjamin L, et al. Association of herpesviruses and stroke: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018;13:e0206163.
312. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al.; Shingles Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271-84.
313. Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW Jr, et al. Efficacy, safety and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis* 2012;54:922-8.
314. Brosio F, Masetti G, Matteo G, Stefanati A, Gabutti G. A novel nonlive, adjuvanted herpes zoster subunit vaccine: a report on the emerging clinical data and safety profile. *Infect Drug Resist* 2018;11:1401-11.
315. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al.; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603-15.
316. Istituto Superiore di Sanità. Comirnaty (BNT162b2), il primo vaccino contro il COVID-19 approvato in Europa e in Italia. www.epicentro.iss.it/vaccini/covid-19-vaccino-pfizer-biontech [ultimo accesso 13 aprile 2021].
317. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al.; COVE Study Group. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2021;384:403-16.
318. Istituto Superiore di Sanità. mRNA-1273, il vaccino sviluppato da Moderna. www.epicentro.iss.it/vaccini/covid-19-vaccino-moderna [ultimo accesso 13 aprile 2021].
319. Voysey M, Clemens SA, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021;397:99-111.
320. Knoll MD, Wonodi C. Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. *Lancet* 2021;397:72-4.
321. Istituto Superiore di Sanità. Il vaccino contro il COVID-19 sviluppato da Università di Oxford e AstraZeneca. www.epicentro.iss.it/vaccini/covid-19-vaccino-astrazeneca [ultimo accesso 13 aprile 2021].
322. Ministero della Salute. Vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19. Raccomandazioni ad interim sui gruppi target della vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19. *Gazzetta Ufficiale* n. 72 del 24-03-2021, 38-50.
323. de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1251-60.
324. Shah AS, Khoury PR, Dolan LM, et al. The effects of obesity and type 2 diabetes mellitus on cardiac structure and function in adolescents and young adults. *Diabetologia* 2011;54:722-30.
325. Blanchette E, Flynn JT. Implications of the 2017 AAP clinical practice guidelines for management of hypertension in children and adolescents: a review. *Curr Hypertens Rep* 2019;21:35.
326. Valerio G, Maffei C, Saggese G, et al. Diagnosis, treatment and prevention of pediatric obesity: consensus position statement of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology and the Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr* 2018;44:88.
327. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2017;140:e20171904.
328. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:555-76.
329. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, et al. European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 2016;34:1887-920.
330. Società Italiana di Pediatria. GSIPeRC – Gruppo di Studio Ipertensione Arteriosa e Rischio Cardiovascolare. <https://sip.it/2017/09/20/gsiperc-gruppo-di-studio-ipertensione-arteriosa-e-rischio-cardiovascolare-2> [ultimo accesso 31 marzo 2021].
331. Van Spall HGC, Toren A, Kiss A, Fowler RA. Eligibility criteria of randomized controlled trials published in high-impact general medical journals. *JAMA* 2007;297:1233-40.
332. Cerreta F, Eichler HG, Rasi G. Drug policy for an aging population – the European Medicines Agency's geriatric medicines strategy. *N Engl J Med* 2012;367:1972-74.
333. Sardar MR, Badri M, Prince CT, Seltzer J, Kowey PR. Underrepresentation of women, elderly patients, and racial minorities in the randomized trials used for cardiovascular guidelines. *JAMA Intern Med* 2014;174:1868-70.
334. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013;381:752-62.
335. Dodds R, Sayer AA. Sarcopenia and frailty: new challenges for clinical practice. *Clin Med* 2015;15 Suppl 6:s88-91.
336. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146-56.
337. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:722-7.
338. Aronow WS. Managing the elderly patient with hypertension: current strategies, challenges, and considerations. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2020;18:117-25.
339. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355:865-72.
340. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98.
341. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al.; SPRINT Research Group. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥75 years: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:2673-82.
342. Beckett N, Peters R, Leonetti G, et al.; HYVET Study Group. Subgroup and per-protocol analyses from the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2014;32:1478-87.
343. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71:e13-115.
344. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al. Diabetes in older adults. *Diabetes Care* 2012;35:2650-64.
345. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes, 2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl 1):S152-62.
346. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard italiani per la cura del Diabete mellito 2018. https://www.siditalia.it/pdf/Standard%20di%20Cura%20AMD%20-%20SID%202018_protetto2.pdf [ultimo accesso 31 marzo 2021].
347. Incalzi RA, Ferrara N, Maggi S, et al.; Società Italiana di Diabetologia; Società Italiana di Gerontologia e Geriatria. 2017 Position statement SID-SIGG: Personalizzazione del trattamento dell'iperglicemia nell'anziano con diabete tipo 2. <https://www.sigg.it/wp-content/uploads/2018/06/SID-SIGG-Documento-ufficiale.pdf> [ultimo accesso 31 marzo 2021].
348. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
349. The Action to Control Cardiovascular Risk

- in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Eye Study Group and the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Study Group. Persistent effects of intensive glycemic control on retinopathy in type 2 diabetes in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) follow-on study. *Diabetes Care* 2016;39:1089-100.
- 350.** Berra C, De Fazio F, Azzolini E, et al. Hypoglycemia and hyperglycemia are risk factors for falls in the hospital population. *Acta Diabetol* 2019;56:931-8.
- 351.** Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009;301:1565-72.
- 352.** Koopman C, Vaartjes I, Heintjes EM, Spiering W, van Dis I, Herings RM, Bots ML. Persisting gender differences and attenuating age differences in cardiovascular drug use for prevention and treatment of coronary heart disease, 1998-2010. *Eur Heart J* 2013;34:3198-205.
- 353.** Strandberg TE, Kolehmainen L, Vuorio A. Evaluation and treatment of older patients with hypercholesterolemia: a clinical review. *JAMA* 2014;312:1136-44.
- 354.** Ofori-Asenso R, Jakhu A, Curtis AJ, et al. A systematic review and meta-analysis of the factors associated with nonadherence and discontinuation of statins among people aged ≥65 years. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2018;73:798-805.
- 355.** Gencer B, Marston NA, Im K, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2020;396:1637-43.
- 356.** Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2019. *Eur Heart J* 2020;41:12-85.
- 357.** Lodi E, Stefani O, Reggiani L, et al. Gender differences in cardiovascular risk factors. *Ital J Gender-Specific Med* 2020;6:118-25.
- 358.** Lodi E, Carollo A, Martinotti V, Modena MG. Hypertension and pharmacological therapy in women. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2018;25:147-50.
- 359.** Anand SS, Islam S, Rosengren A, et al.; INTERHEART Investigators. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J* 2008;29:932-40.
- 360.** Canoy D, Beral V, Balkwill A, et al. Age at menarche and risks of coronary heart and other vascular diseases in a large UK cohort. *Circulation* 2015;131:237-44.
- 361.** Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2016;1:767-76.
- 362.** Oliver-Williams C, Vassard D, Pinborg A, Schmidt L. Risk of cardiovascular disease for women with polycystic ovary syndrome: results from a national Danish registry cohort study. *Eur J Prev Cardiol* 2020 Aug 2. doi: 10.1177/2047487320939674 [Epub ahead of print].
- 363.** Garcia M, Mulvagh SL, Merz CN, et al. Cardiovascular disease in women: clinical perspectives. *Circ Res* 2016;118:1273-93.
- 364.** Yu Y, Arah OA, Liew Z, et al. Maternal diabetes during pregnancy and early onset of cardiovascular disease in offspring: population based cohort study with 40 years of follow-up. *BMJ* 2019;367:l6398.
- 365.** Pecchi A, Modena MG, Romagnoli R, et al. Association of breast arterial calcifications detected by mammography and coronary artery calcifications quantified by multislice CT in a population of post-menopausal women. *Radiol Med* 2003;106:305-12.
- 366.** Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation* 2007;115:1481-501.
- 367.** Lodi E, Scavone A, Reggiani L, Modena MG. COVID-19: un'infezione gender-related? Possibili interpretazioni e limiti delle conoscenze. *G Ital Cardiol* 2020;21:570-4.
- 368.** Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119-77.
- 369.** Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1-12.
- 370.** Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30.
- 371.** Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al.; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-800.
- 372.** Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, et al.; DAPT Study Investigators. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2016;315:1735-49.
- 373.** Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al.; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.
- 374.** Szarek M, Bittner VA, Aylward P, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Lipoprotein(a) lowering by alirocumab reduces the total burden of cardiovascular events independent of low-density lipoprotein cholesterol lowering: ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur Heart J* 2020;41:4245-55.
- 375.** McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
- 376.** Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200m.
- 377.** Packer M, Butler J, Filippatos GS, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Evaluation of the effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial. *Eur J Heart Fail* 2020;21:1270-8.
- 378.** Cannon CP, McGuire DK, Pratley R, et al.; VERTIS-CV Investigators. Design and baseline characteristics of the eValuation of ERTugliflozin in efficacy and Safety Cardiovascular outcomes trial (VERTIS-CV). *Am Heart J* 2018;206:11-23.
- 379.** McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, et al.; DAPA-HF Committees and Investigators. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1402-11.
- 380.** Metra M, Teerlink JR. Heart failure. *Lancet* 2017;390:1981-95.
- 381.** Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:772-810.
- 382.** Parikh KS, Sharma K, Fiuza M, et al. Heart Failure with preserved ejection fraction expert panel report: current controversies and implications for clinical trials. *JACC Heart Fail* 2018;6:619-32.
- 383.** Gallo G, Tocci G, Fogacci F, Battistoni A, Rubattu S, Volpe M. Blockade of the neurohormonal systems in heart failure with preserved ejection fraction: a contemporary meta-analysis. *Int J Cardiol* 2020;316:172-9.
- 384.** Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a state-of-the-art review. *JACC Basic Transl Sci* 2020;5:632-44.
- 385.** Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020;396:819-29.
- 386.** Anker SD, Butler J, Filippatos GS, et al.; EMPEROR-Preserved Trial Committees and Investigators. Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1279-87.
- 387.** Williams DM, Evans M. Dapagliflozin for Heart failure with preserved ejection fraction: will the DELIVER study deliver? *Diabetes Ther* 2020;11:2207-19.
- 388.** Magri D, De Martino F, Moscucci F, Agostoni P, Sciomer S. Anemia and iron deficiency in heart failure: clinical and prognostic role. *Heart Fail Clin* 2019;15:359-69.
- 389.** Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al.; FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436-48.
- 390.** Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al.; CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015;36:657-68.
- 391.** Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al.; AFFIRM-AHF Investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2020;396:1895-904.
- 392.** Kramer A, Boenink R, Noordzij M, et al. The ERA-EDTA Registry Annual Report 2017: a summary. *Clin Kidney J* 2020;13:693-709.
- 393.** Leoncini G, Viazzi F, Parodi D, et al. Mild renal dysfunction and cardiovascular risk in hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol* 2004;15 Suppl 1:S88-90.
- 394.** Foley RN, Murray AM, Li S, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:489-95.
- 395.** Leoncini G, Viazzi F, Parodi D, et al. Mild renal dysfunction and subclinical cardiovascular

BIBLIOGRAFIA

damage in primary hypertension. *Hypertension* 2003;42:14-8.

396. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.

397. Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013;158:825-30.

398. Parving HH, Mogensen CE, Jensen HA, Evrin PE. Increased urinary albumin-excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet* 1974;1:1190-2.

399. Viazzi F, Cappadona F, Pontremoli R. Microalbuminuria in primary hypertension: a guide to optimal patient management? *J Nephrol* 2016;29:747-53.

400. Viazzi F, Leoncini G, Conti N, et al. Combined effect of albuminuria and estimated glomerular filtration rate on cardiovascular events and all-cause mortality in uncomplicated hypertensive patients. *J Hypertens* 2010;28:848-55.

401. Nolan CR. Strategies for improving long-term survival in patients with ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2005;16 Suppl 2:S120-7.

402. Crossen S, Raymond J, Neinstein A. Top 10 tips for successfully implementing a diabetes telehealth program. *Diabetes Technol Ther* 2020;22:920-8.

403. Somannavar S, Lanthorn H, Pradeepa R, et al. Prevention Awareness Counselling and Evaluation (PACE) diabetes project: a mega multi-pronged program for diabetes awareness and prevention in South India (PACE-5). *J Assoc Physicians India* 2008;56:429-35.

404. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-97.

405. Polisen J, Tran K, Cimon K, et al. Home telemonitoring for congestive heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Telemed Telecare* 2010;16:68-76.

406. Klersy C, De Silvestri A, Gabutti G, et al. A meta-analysis of remote monitoring of heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1683-94.

407. Chaudhry SI, Phillips CO, Stewart SS, et al. Telemonitoring for patients with chronic heart failure: a systematic review. *J Card Fail* 2007;13:56-62.

408. Seto E. Cost comparison between telemonitoring and usual care of heart failure: a systematic review. *Telemed J E Health* 2008;14:679-86.

409. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2982-3021.

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

411. Tocci G, Ferrucci A, Bruno G, et al. Prevalence of metabolic syndrome in the clinical practice of general medicine in Italy. *Cardiovasc Diagn Ther* 2015;5:271-9.

412. Izzo R, Mancusi C, De Stefano G, et al. Achievement of target SBP without attention to decrease in DBP can increase cardiovascular morbidity in treated arterial hypertension: the Campania Salute Network. *J Hypertens* 2019;37:1889-97.

413. D'Amato A, Mancusi C, Losi MA, et al. Target organ damage and target systolic blood

pressure in clinical practice: the Campania Salute Network. *Am J Hypertens* 2018;31:658-64.

414. Presta V, Figliuzzi I, Miceli F, et al. Achievement of low density lipoprotein (LDL) cholesterol targets in primary and secondary prevention: analysis of a large real practice database in Italy. *Atherosclerosis* 2019;285:40-8.

415. Figliuzzi I, Presta V, Citoni B, et al. Achievement of multiple therapeutic targets for cardiovascular disease prevention: retrospective analysis of real practice in Italy. *Clin Cardiol* 2018;41:788-96.

416. Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Grassi G; SILVIA (Studio Italiano Longitudinale sulla Valutazione dell'Ipertensione Arteriosa) Study Group. Blood pressure control according to new guidelines targets in low- to high-risk hypertensives managed in specialist practice. *J Hypertens* 2004;22:2387-96.

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

418. Volpe M, Tocci G, Trimarco B, et al. Blood pressure control in Italy: results of recent surveys on hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1491-8.

419. Dallongeville J, Banegas JR, Tubach F, et al. Survey of physicians' practices in the control of cardiovascular risk factors: the EURIKA study. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:541-50.

420. Bramlage P, Bohm M, Volpe M, et al. A global perspective on blood pressure treatment and control in a referred cohort of hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010;12:666-77.

421. Prugger C, Keil U, Wellmann J, et al. Blood pressure control and knowledge of target blood pressure in coronary patients across Europe: results from the EUROASPIRE III survey. *J Hypertens* 2011;29:1641-8.

422. Lindenfeld J, Jessup M. 'Drugs don't work in patients who don't take them' (C. Everett Koop, MD, US Surgeon General, 1985). *Eur J Heart Fail* 2017;19:1412-3.

423. Volpe M, Tocci G. Challenging hypertension: how to diagnose and treat resistant hypertension in daily clinical practice. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8:811-20.

424. Onder G, Bonassi S, Abbatecola AM, et al. High prevalence of poor quality drug prescribing in older individuals: a nationwide report from the Italian Medicines Agency (AIFA). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69:430-7.

425. Donneyong MM, Chang TJ, Jackson JW, et al. Structural and social determinants of health factors associated with county-level variation in non-adherence to antihypertensive medication treatment. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:6684.

426. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73:691-705.

427. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens* 2011;29:610-8.

428. Corrao G, Parodi A, Zambon A, et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens* 2010;28:1584-90.

429. Perrone V, Veronesi C, Gambera M, et al. Treatment with free triple combination therapy of atorvastatin, perindopril, amlodipine in hypertensive patients: a real-world population study in Italy. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2019;26:399-404.

430. Trimarco V, de Simone G, Izzo R, et al. Persistence and adherence to antihypertensive

treatment in relation to initial prescription: diuretics versus other classes of antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2012;30:1225-32.

431. Mancia G, Zambon A, Soranna D, Merlino L, Corrao G. Factors involved in the discontinuation of antihypertensive drug therapy: an analysis from real life data. *J Hypertens* 2014;32:1708-16.

432. Tafaro L, Nati G, Leoni E, et al. Adherence to anti-osteoporotic therapies: role and determinants of "spot therapy". *Osteoporos Int* 2013;24:2319-23.

433. Degli Esposti L, Perrone V, Saragoni S, Buda S, Piovaccari G. Farmaco-utilizzazione ed esiti clinici in pazienti trattati con farmaci anticoagulanti orali nel periodo 2014-2015: evidenze da database amministrativi dell'Azienda Sanitaria Locale Romagna. *G Ital Cardiol* 2020;21:25-33.

434. Degli Esposti L, Perrone V, Sangiorgi D, et al. Heart failure in the Veneto region of Italy: analysis of therapeutic pathways and the utilization of healthcare resources. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2020;20:499-505.

435. Cheng JW, Kalis MM, Feifer S. Patient-reported adherence to guidelines of the Sixth Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Pharmacotherapy* 2001;21:828-41.

436. Benner JS, Chapman RH, Petrilla AA, Tang SS, Rosenberg N, Schwartz JS. Association between prescription burden and medication adherence in patients initiating antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:1471-7.

437. Poulter NR, Borghi C, Parati G, et al. Medication adherence in hypertension. *J Hypertens* 2020;38:579-87.

438. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010;55:399-407.

439. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, Wagner CS, Zhao Y, Yu-Issenberg KS. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension* 2012;59:1124-31.

440. Belsey JD. Optimizing adherence in hypertension: a comparison of outcomes and costs using single tablet regimens vs individual component regimens. *J Med Econ* 2012;15:897-905.

441. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120:713-9.

442. Thom S, Poulter N, Field J, et al; UMPIRE Collaborative Group. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:918-29.

443. Sherrill B, Halpern M, Khan S, Zhang J, Panjabi S. Single-pill vs free-equivalent combination therapies for hypertension: a meta-analysis of health care costs and adherence. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13:898-909.

444. Mennini FS, Marcellusi A, von der Schulenburg JM, et al. Cost of poor adherence to anti-hypertensive therapy in five European countries. *Eur J Health Econ* 2015;16:65-72.

445. Kocakaya G, Wertheimer A. Can we reduce the cost of illness with more compliant patients? An estimation of the effect of 100% compliance with hypertension treatment. *J Pharm Pract* 2011;24:345-50.

446. Cutler RL, Fernandez-Llmos F, Frommer M, Benrimoj C, Garcia-Cardenas V. Economic impact of medication non-adherence by dis-

ease groups: a systematic review. *BMJ Open* 2018;8:e016982.

447. Chapman RH, Kowal SL, Cherry SB, Ferrufino CP, Roberts CS, Chen L. The modeled lifetime cost-effectiveness of published adherence-improving interventions for antihypertensive and lipid-lowering medications. *Value Health* 2010;13:685-94.

448. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10:348-54.

449. World Health Organization. mHealth: Use of appropriate digital technologies for public health. March 26, 2018. <https://apps.who.int/>

[gb/ebwha/pdf_files/WHA71/A71_20-en.pdf](gb/ebwha/pdf_files/WHA71/A71_20-en.pdf) [ultimo accesso 31 marzo 2021].

450. European Commission. Green Paper on mobile Health ("mHealth"). April 10, 2014. https://ec.europa.eu/newsroom/dae/document.cfm?doc_id=5147 [ultimo accesso 31 marzo 2021].

451. Albini F, Liu X, Torlasco C, et al. An ICT and mobile health integrated approach to optimize patients' education on hypertension and its management by physicians: the Patients Optimal Strategy of Treatment (POST) pilot study. *Annu Int Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2016;2016:517-20.

452. Goldberg E, Levy P. New approaches to

evaluating and monitoring blood pressure. *Curr Hypertens Rep* 2016;18:49.

453. Kumar N, Khunger M, Gupta A, Garg N. A content analysis of smartphone-based applications for hypertension management. *J Am Soc Hypertens* 2015;9:130-6.

454. Parati G, Pellegrini D, Torlasco C. How digital health can be applied for preventing and managing hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2019;21:40.

455. Progetto "Strategie di prevenzione primaria cardiovascolare nella popolazione italiana" (CV PREVITAL). <https://retcardiologica.it/progetti/cv-prevital/> [ultimo accesso 31 marzo 2021].