

PREVENZIONE DELLA MALATTIA CORONARICA NELLA PRATICA CLINICA

Raccomandazioni della seconda Joint Task Force di Società Scientifiche Europee e di altre Società sulla prevenzione coronaria

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, EUROPEAN ATHEROSCLEROSIS SOCIETY, EUROPEAN SOCIETY OF HYPERTENSION, INTERNATIONAL SOCIETY OF BEHAVIOURAL MEDICINE, EUROPEAN SOCIETY OF GENERAL PRACTICE/FAMILY MEDICINE, EUROPEAN HEART NETWORK

Redatto da David Wood, Guy De Backer, Ole Faergeman, Ian Graham, Giuseppe Mancia, Kalevi Pyörälä e dai Membri della Task Force

da European Heart Journal 1998; 19:1434-1503

Riassunto delle raccomandazioni

Da quando, nel 1994, furono pubblicate le prime raccomandazioni unitarie di una Task Force composta da membri di alcune società europee - European Society of Cardiology (ESC), European Atherosclerosis Society (EAS) ed European Society of Hypertension (ESH) - sulla prevenzione della malattia coronarica, sono emerse nuove evidenze scientifiche riguardo alla prevenzione primaria e secondaria, in particolare in rapporto alla riduzione dei lipidi. Pertanto, le tre maggiori società hanno convenuto sulla necessità di una seconda Task Force che comprendesse rappresentanti provenienti dalla medicina comportamentale, dalla medicina di base e dall'European Heart Network al fine di rivedere le raccomandazioni.

La Task Force ha riassunto i principali temi clinici sulla prevenzione della malattia coronarica, sui quali vi è un buon accordo, allo scopo di fornire ai cardiologi e ai medici — in ospedale, in ambulatorio e sul territorio — e agli altri operatori sanitari le migliori direttive volte a facilitare il loro lavoro sulla prevenzione di tale patologia. La priorità per i medici è ancora quella di concentrarsi sui pazienti con malattia coronarica manifesta o con altre malattie aterosclerotiche e sui pazienti ad alto rischio. Il potenziale per l'azione preventiva è massimo in questi gruppi di soggetti ed è quindi necessario cercare di ottenere miglioramenti significativi nei confronti della pratica clinica attualmente esistente. Le attuali raccomandazioni sono intese specificamente per incoraggiare lo sviluppo e la revisione di linee guida nazionali sulla prevenzione coronarica. Affinché la prevenzione coronarica divenga parte integrante della pratica clinica quotidiana, le società nazionali di cardiologia, aterosclerosi e ipertensione, in collaborazione con altre organizzazioni professionali all'interno di ciascun Paese, debbono farsi carico dello sviluppo di specifiche linee guida che riflettano in modo appropriato la loro realtà politica, economica, sociale e medica. La sfida comune per i cardiologi, per i medici e per gli altri operatori sanitari in tutta Europa è quella di rendersi conto del notevole potenziale della prevenzione coronarica in tutti i pazienti e di contribuire ai più ampi sforzi della sanità pubblica per ridurre l'onere enorme derivante dalle malattie cardiovascolari.

Priorità mediche

Nel contesto di una strategia globale di popolazione – riduzione dell'abitudine al fumo, incoraggiamento verso la scelta di cibi sani e l'aumento dell'attività fisica per l'intera popolazione - la priorità medica è quella di focalizzarsi sui soggetti che hanno manifestato sintomi di malattia coronarica o altre malattie aterosclerotiche maggiori e su quelli a rischio elevato di manifestare queste malattie nel futuro.

Le priorità per la cardiologia preventiva sono:

1. I pazienti con malattia coronarica o con altre malattie aterosclerotiche già diagnosticate.
2. I soggetti sani ad alto rischio di sviluppare malattia coronarica o altre malattie aterosclerotiche a causa di un'associazione di fattori di rischio - tra cui abitudine al fumo, aumento dei valori pressori, iperlipidemia (colesterolo totale e colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità [C-LDL] elevati, colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità [C-HDL] basso e trigliceridi elevati), glicemia elevata, anamnesi familiare di malattia coronarica precoce - oppure che presentano ipercolesterolemia grave o altre forme di dislipidemia, ipertensione o diabete.
3. I parenti stretti di pazienti con malattia coronarica o con altre malattie aterosclerotiche insorte precocemente e quelli di soggetti sani a rischio particolarmente elevato.
4. Gli altri soggetti incontrati nel corso della pratica clinica ordinaria.

Obiettivi della prevenzione della malattia coronarica

Lo scopo globale della prevenzione della malattia coronarica, sia nei pazienti con malattia coronarica o con altre malattie aterosclerotiche già diagnosticate, sia nei soggetti ad alto rischio, è lo stesso: ridurre il rischio di eventi maggiori correlati alla malattia coronarica e alle altre manifestazioni aterosclerotiche, riducendo così la disabilità prematura e la mortalità e prolungando la sopravvivenza. In queste raccomandazioni, gli obiettivi sono stati messi a punto non solo per le modificazioni dello stile di vita, ma anche per il trattamento dell'ipertensione, dell'iperlipidemia e del diabete nella prevenzione secondaria e primaria della malattia coronarica (Tab. 1).

Rischio assoluto multifattoriale di malattia coronarica come guida per gli interventi sullo stile di vita e per il trattamento farmacologico

I pazienti che si presentano con sintomi di malattia coronarica o con altra malattia aterosclerotica sono dichiaratamente a rischio assoluto assai elevato di incorrere in un nuovo evento vascolare. Essi necessitano pertanto dell'intervento "più intensivo" circa lo stile di vita e, se necessario, di terapie farmacologiche al fine di raggiungere gli obiettivi relativi ai fattori di rischio.

Dal momento che la malattia coronarica ha origini multifattoriali, è importante, nei soggetti sani, valutare il rischio assoluto (il rischio di sviluppare malattia coronarica, sia un evento non fatale che la morte coronarica, nei 10 anni successivi) tenendo conto di tutti i principali fattori di rischio. Si veda il "Diagramma del rischio coronarico" (Fig. 1) più oltre. Quelli a rischio multifattoriale massimo - non essere identificati ed essere sottoposti a interventi sullo stile di vita e, se appropriato, a terapie farmacologiche. Al momento della valutazione dell'opportunità di instaurare una terapia farmacologica per il trattamento della pressione arteriosa e dei lipidi, i medici dovrebbero sempre utilizzare il rischio assoluto di malattia coronarica, piuttosto che considerare il livello di ciascun fattore di rischio preso isolatamente. Un rischio assoluto di malattia coronarica superiore al 20% nei 10 anni successivi, o che superi il 20% se proiettato ai 60 anni d'età, e che persista nonostante interventi sullo stile di vita è sufficientemente elevato per giustificare l'impiego selettivo di terapie farmacologiche con efficacia documentata.

Prevenzione secondaria

Pazienti con malattia coronarica o con altra malattia aterosclerotica

Stile di vita

Le modificazioni dello stile di vita dipendono dalla disponibilità dei pazienti coronaropatici e degli altri pazienti a rischio elevato a modificare le loro abitudini. Quando i pazienti sviluppano sintomi di malattia coronarica o sono considerati ad alto rischio, questa è un'opportunità ideale per modificare lo stile di vita. Molti saranno disposti a effettuare modificazioni appropriate e, con l'aiuto dei familiari e dei medici, potranno proseguire così per tutta la vita.

Cessazione dell'abitudine al fumo

I pazienti dovrebbero essere incoraggiati e aiutati ad interrompere qualsiasi forma di fumo di tabacco per tutta la vita. Un medico può, con consigli continui, aiutare i pazienti a raggiungere tale obiettivo. Sarebbe prudente evitare anche il fumo passivo. In alcuni pazienti possono essere inizialmente utili terapie a base di sostituti della nicotina, in particolare in quelli con elevata dipendenza. Altri membri della famiglia che vivono nello stesso ambiente possono aiutare i pazienti a smettere di fumare e ridurre il rischio di una ripresa di tale abitudine non fumando essi stessi.

Scelta di cibi sani

Tutti i pazienti dovrebbero essere informati sui cibi e sulle scelte di cibi che costituiscono una dieta associata al minimo rischio di malattia coronarica o di altre malattie aterosclerotiche. I medici dovrebbero sottolineare l'importanza della dieta in termini di riduzione del peso corporeo, della pressione arteriosa e della colesterolemia, nel controllo della glicemia nei pazienti diabetici e nella riduzione della tendenza alla trombosi. La dieta è parte integrante del trattamento globale del paziente. Il ruolo della famiglia è particolarmente importante in questo contesto, dato che il principale responsabile per l'acquisto e la preparazione dei cibi deve

essere informato sulla necessità di scegliere cibi sani e sul come ciò possa essere ottenuto nella pratica. Bisognerebbe spiegare la rilevanza dell'attività fisica nel mantenimento del peso corporeo e nel favorire la modificazione di altri fattori di rischio. Molti fattori dietetici sono correlati al rischio di malattia coronarica e di altre malattie aterosclerotiche.

Per un paziente con malattia aterosclerotica gli scopi della dieta sono:

- Ridurre l'apporto totale di grassi, che debbono costituire al massimo il 30% dell'apporto energetico totale, ridurre l'apporto di grassi saturi, che non debbono superare un terzo dei grassi totali, e l'apporto di colesterolo a meno di 300 mg/die.
- Ottenere la riduzione dei grassi saturi mediante sostituzione degli stessi in parte con grassi mono e poliinsaturi, che derivano da fonti vegetali e marine, e in parte con carboidrati complessi.
- Aumentare l'apporto di frutta fresca, cereali e vegetali.
- Ridurre l'apporto calorico totale qualora sia necessaria la riduzione del peso.
- Ridurre l'assunzione di sale e di alcool qualora la pressione arteriosa sia elevata.

I pazienti con ipertensione, ipercolesterolemia o altre forme di dislipidemia, o diabete possono trarre beneficio da consigli di uno specialista dietologo. Le modificazioni dietetiche appropriate possono influenzare favorevolmente tutti questi fattori di rischio e ridurre la necessità di terapie farmacologiche.

Aumento dell'attività fisica

Tutti i pazienti dovrebbero essere incoraggiati e aiutati ad aumentare la loro attività fisica con sicurezza sino al livello associato al rischio minimo di malattia vascolare. Viene raccomandata l'esecuzione di esercizio aerobico (p.es., il camminare, il nuotare o l'andare in bicicletta) per 20-30 minuti 4 o 5 volte alla settimana. I medici dovrebbero sottolineare l'importanza dell'attività fisica nel fornire al paziente un senso di benessere. Essere fisicamente attivi aiuta a ridurre il peso (se l'attività fisica viene associata a una dieta sana), aumenta il colesterolo HDL, riduce i trigliceridi e la tendenza alla trombosi. Una volta ancora è importante la famiglia nel supportare uno stile di vita attivo.

Altri fattori di rischio cardiovascolare

Sovrappeso e obesità

I pazienti sovrappeso (indice di massa corporea [IMC] $>25 \text{ kg/m}^2$) od obesi (IMC $>30 \text{ kg/m}^2$), e in particolare quelli con obesità centrale, sono a rischio aumentato e dovrebbero essere aiutati a perdere peso grazie a una dieta appropriata e all'aumento dell'attività fisica. La riduzione del peso aiuta inoltre a ridurre la pressione arteriosa, la colesterolemia e la glicemia. La circonferenza a livello della vita è un indice clinicamente utile per la diagnosi di obesità e per monitorare la riduzione del peso. Una circonferenza a livello della vita $\geq 94 \text{ cm}$ negli uomini e $\geq 80 \text{ cm}$ nelle donne è un'indicazione della necessità di un calo ponderale, mentre una circonferenza $\geq 102 \text{ cm}$ negli uomini e $\geq 88 \text{ cm}$ nelle donne richiede l'intervento di uno specialista dietologo.

Pressione arteriosa

Nei pazienti coronaropatici, la pressione arteriosa desiderabile è ben al di sotto dei 140/90 mmHg. Se tali valori pressori non vengono raggiunti con modificazioni dello stile di vita, è necessario prendere in considerazione una terapia farmacologica. Per i pazienti con angina si dovrebbero preferire i bloccanti α , qualora non siano tollerati o non si mostrino efficaci, i calcio antagonisti a lunga durata d'azione, dato che entrambe queste classi di farmaci ridurranno la pressione arteriosa e i sintomi. Dopo infarto miocardico acuto vanno preferiti i β -bloccanti, dato che questa classe ridurrà anche il rischio di recidive. Si possono inoltre utilizzare gli ACE-inibitori, in particolare nei pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra significativa.

Lipidi ematici

Il colesterolo totale desiderabile è ben al di sotto dei 5,0 mmoli/l (190 mg/dl), con un colesterolo LDL $<3,0 \text{ mmoli/l}$ (115 mg/dl). Le concentrazioni del colesterolo HDL e dei trigliceridi non vengono utilizzate come obiettivi della terapia. Tuttavia, un colesterolo HDL $<1,0 \text{ mmole/l}$ (40 mg/dl) e trigliceridi a digiuno $>2,0 \text{ mmoli/l}$ (180 mg/dl) sono marker di aumentato rischio coronarico. Se non vengono raggiunti questi valori di colesterolo totale e LDL con modificazioni dello stile di vita, è necessario ricorrere alla terapia farmacologica. Si dovrebbero preferire gli inibitori dell'HMG CoA-reduttasi (statine), dato che questa classe di farmaci ipolipemizzanti si è dimostrata la più efficace, nei pazienti coronaropatici, per ridurre la morbilità e la mortalità coronarica e prolungare la sopravvivenza. È stato inoltre dimostrato che le statine riducono il rischio di ictus nei pazienti coronaropatici.

Glicemia

Sebbene non sia noto se un buon controllo della glicemia sia in grado di ridurre il rischio di malattia ricorrente nei pazienti diabetici con malattia coronarica o con altra malattia aterosclerotica, esso influenza favorevolmente la malattia microvascolare e le altre complicanze del diabete. I valori corrispondenti ad un controllo adeguato della glicemia nel diabete di tipo 1 (insulino-dipendente) sono: glicemia a digiuno 5,1-6,5 mmoli/l (91-120 mg/dl); glicemia post-prandiale (picco) 7,6-9,0 mmoli/l (136-160 mg/dl); HbA1c 6,2-7,5%; evitando ipoglicemie gravi. Nella maggior parte dei pazienti con diabete di tipo 2 (non insulinodipendente) possono essere raggiunti con sicurezza valori anche inferiori, quasi analoghi a quelli dei soggetti non diabetici. Per alcuni pazienti, in particolare gli anziani, debbono essere accettati valori meno rigidi.

Tabella 1. Stile di vita e obiettivi terapeutici per i pazienti con malattia coronarica (MC) o con altra malattia aterosclerotica e per soggetti sani ad alto rischio

<p>Pazienti con MC o con altra malattia aterosclerotica</p>	<p>Soggetti sani ad alto rischio. Rischio assoluto di MC $\geq 20\%$ nei 10 anni successivi, o $>20\%$ se proiettato all'età di 60 anni</p>
<p><i>Stile di vita</i> Cessare il fumo, scegliere cibi sani, essere fisicamente attivi e raggiungere il peso ideale</p>	
<p><i>Altri fattori di rischio</i> Pressione $<140/90$ mmHg, colesterolo totale $<5,0$ mmoli/L (190mg/dL), colesterolo LDL $<3,0$ mmoli/L (150 mg/dL) Quando questi obiettivi non vengono raggiunti con modificazioni dello stile di vita, si dovrebbe fare ricorso a terapie antipertensive o ipocolesterolemizzanti</p>	
<p>Altre terapie farmacologiche profilattiche</p>	
<p>Aspirina (almeno 75 mg) per tutti i pazienti coronaropatici, quelli con aterosclerosi cerebrale e quelli con malattia aterosclerotica periferica. β-bloccanti nei pazienti dopo infarto miocardico. ACE-inibitori in quelli con segni o sintomi di scompenso cardiaco al momento dell'infarto o con disfunzione sistolica cronica del VS (frazione di eiezione $<40\%$). Anticoagulanti in alcuni pazienti coronaropatici selezionati.</p>	<p>Aspirina (75 mg) nei pazienti ipertesi trattati e negli uomini a rischio particolarmente elevato di MC</p>
<p>Screening dei pazienti stretti</p>	
<p>Screening dei parenti stretti di pazienti con MC precoce (uomini <55 anni, donne <65 anni)</p>	<p>Screening dei parenti stretti qualora si sospettino un'ipercolesterolemia familiare o altre dislipidemie ereditarie</p>

Altre terapie farmacologiche profilattiche

Oltre ai farmaci che si aggiungono alle modificazioni dello stile di vita per il controllo della pressione arteriosa, dei lipidi e del glucosio, andrebbero prese in considerazione anche le seguenti classi farmacologiche, in grado di ridurre morbilità e mortalità nei pazienti con malattia coronarica.

- Aspirina (almeno 75 mg) o altri farmaci antiplastrinici virtualmente in tutti i pazienti.
- β -bloccanti nei pazienti reduci da infarto miocardico acuto.
- ACE-inibitori nei pazienti con sintomi o segni di scompenso cardiaco al momento dell'infarto miocardico o con disfunzione sistolica ventricolare sinistra persistente (frazione di eiezione < 40%).
- Anticoagulanti dopo infarto miocardico in pazienti selezionati ad aumentato rischio di eventi tromboembolici, tra cui quelli con infarto anteriore esteso, aneurisma o trombo ventricolare sinistro, tachiaritmie parossistiche, scompenso cardiaco cronico e quelli con anamnesi di eventi tromboembolici.

Screening dei parenti stretti

I parenti stretti di pazienti con coronaropatia precoce (uomini < anni e donne < 65 anni) dovrebbero essere sottoposti a screening dei fattori di rischio coronarico, dato che essi sono a rischio aumentato di manifestare malattia coronarica.

Prevenzione primaria

Soggetti ad alto rischio di sviluppare malattia coronarica o altra malattia aterosclerotica maggiore

Stima del rischio coronarico

Il rischio assoluto di sviluppare malattia coronarica (malattia coronarica non fatale o morte coronarica) nei successivi 10 anni può essere stimato dal "Diagramma del rischio coronarico" (Fig. 1) in base al sesso, all'età, all'abitudine al fumo, alla pressione arteriosa sistolica e al colesterolo totale. Per i soggetti il cui rischio assoluto di malattia coronarica è $\geq 20\%$ nei 10 anni successivi (o supererà il 20% se proiettato ai 60 anni d'età), si raccomanda una modificazione intensiva dei fattori di rischio comprendente, quando opportuno, l'impiego selettivo di terapie farmacologiche sicuramente efficaci. È particolarmente importante, in questo gruppo ad alto rischio, l'intervento sullo stile di vita.

Stile di vita

I soggetti ad alto rischio vengono incoraggiati in modo particolare a smettere di fumare, a fare scelte di cibi più sani e ad aumentare la loro attività fisica. Nella prevenzione primaria è importante evitare il sovrappeso o ridurre il sovrappeso esistente. Con tali modificazioni dello stile di vita si può ovviare alla necessità di una terapia farmacologica per tutta la vita. Le raccomandazioni sullo stile di vita fornite ai pazienti con malattia coronarica si applicano a questi soggetti ad alto rischio.

Pressione arteriosa

Gli studi clinici di riduzione della pressione arteriosa con l'impiego di diversi farmaci hanno dimostrato in modo convincente che i rischi associati all'aumentata pressione arteriosa possono essere sostanzialmente ridotti, in particolare per l'ictus, ma anche per la malattia coronarica e per lo scompenso cardiaco. Questa riduzione del rischio è probabilmente dovuta all'elemento comune di riduzione della pressione arteriosa, piuttosto che a proprietà intrinseche delle classi di antipertensivi utilizzate. Dal momento che la malattia coronarica è la principale responsabile della mortalità da malattie cardiovascolari, la considerazione principale nel trattamento della pressione arteriosa è quella di ridurre il rischio di malattia coronarica. La decisione di trattare la pressione arteriosa con farmaci dipende dal rischio assoluto di malattia coronarica, nonché dai livelli di pressione sistolica e diastolica e dal danno agli organi bersaglio (Fig.2). Per i soggetti con una pressione arteriosa sistolica costantemente ≥ 180 mmHg e/o con una diastolica ≥ 100 mmHg nonostante gli interventi sullo stile di vita, il rischio di malattia coronarica, ictus e scompenso cardiaco è così elevato che il trattamento farmacologico è essenziale. I soggetti con una pressione arteriosa sistolica (PAS) pari a 160-179 mmHg e/o con una pressione arteriosa diastolica (PAD) tra 95 e 99 mmHg spesso necessitano di trattamento farmacologico se questi valori elevati sono costanti. Quelli con aumenti più lievi, protratti, della pressione arteriosa (PAS 140-159 e/o PAD 90-94 mmHg) possono anch'essi richiedere trattamento farmacologico, ma questo dipenderà dalla presenza di altri fattori di rischio (rischio assoluto di malattia coronarica $\geq 20\%$ a 10 anni o $\geq 20\%$ se proiettato ai 60 anni d'età) e dalla presenza o meno di danno agli organi bersaglio. Per contro, per gli stessi livelli pressori, i farmaci non saranno solitamente necessari in quei soggetti che presentino un minor livello di rischio assoluto di malattia coronarica. Quando si inizia un trattamento antipertensivo, viene stabilito un obiettivo della terapia e il dosaggio del farmaco viene titolato sino al suo raggiungimento. Il trattamento viene preferibilmente iniziato con un unico farmaco e, se necessario per raggiungere l'obiettivo, viene aggiunto un secondo e anche un terzo farmaco antipertensivo. Un valore di pressione arteriosa chiaramente e consistentemente <140/90 mmHg viene considerato appropriato per la prevenzione primaria. Per i soggetti giovani, i pazienti con diabete e quelli con malattia parenchimale renale, la pressione arteriosa desiderabile può essere anche inferiore. La riduzione della morbilità e della mortalità cardiovascolare mediante trattamento antipertensivo con diuretici (in particolare tiazidici) e β -bloccanti è stata ben dimostrata. Una dimostrazione analoga è stata recentemente ottenuta per alcuni regimi basati sui calcio antagonisti. Tuttavia, in alcuni di questi studi, nel regime di trattamento sono stati utilizzati anche gli ACE-inibitori e altri farmaci. Pertanto, per il trattamento antipertensivo con lo scopo di una riduzione adeguata della pressione arteriosa possono essere considerate diverse classi di farmaci.

Lipidi ematici

Gli studi clinici sulle modificazioni dei lipidi mediante dieta e terapia farmacologica hanno dimostrato in modo convincente che la

malattia coronarica associata all'ipercolesterolemia può essere sostanzialmente ridotta. Tale riduzione del rischio è probabilmente attribuibile all'elemento comune di modificazione delle lipoproteine, principalmente alla riduzione del colesterolo LDL, piuttosto che a proprietà intrinseche dei farmaci ipolipemizzanti utilizzati.

La decisione instaurare una terapia farmacologica ipolipemizzante dipende dal rischio assoluto di malattia coronarica, nonché dall'assetto lipidico, dal profilo lipoproteico e dall'anamnesi familiare di malattia coronarica o di altra malattia aterosclerotica precoci (Fig.3). I pazienti con ipercolesterolemia familiare sono a rischio così elevato di malattia coronarica precoce che il trattamento farmacologico è sempre necessario. I soggetti ad alto rischio di malattia coronarica a causa di associazione di fattori di rischio (rischio assoluto di malattia coronarica $\geq 20\%$ a 10 anni, o $\geq 20\%$ se proiettato ai 60 anni d'età) e i cui livelli di colesterolo non sono ridotti con la dieta necessitano di trattamento farmacologico ipolipemizzante. Per questi soggetti ad alto rischio, i livelli desiderabili sono un colesterolo totale ben al di sotto di 5,0 mmoli/l (190 mg/dl) e un colesterolo LDL $< 3,0$ mmoli/l (115 mg/dl). Questo concetto è supportato dagli studi di prevenzione primaria sulle terapie ipocolesterolemizzanti che hanno dimostrato effetti benefici, con riduzione della morbilità e della mortalità coronarica, trattando soggetti con rischio assoluto di malattia coronarica anche inferiore al 20%. Concentrazioni di colesterolo HDL $< 1,0$ mmole/l (40 mg/dl) e di trigliceridi a digiuno $> 2,0$ mmoli/l (180 mg/dl) sono marker di aumentato rischio di malattia coronarica.

All'inizio del trattamento ipolipemizzante, la dose del farmaco dovrebbe essere titolata sino al raggiungimento del colesterolo desiderabile. Dal momento che non sarà possibile ottenere questo scopo con la dieta o con un farmaco ipolipemizzante al dosaggio massimo in tutti i soggetti ad alto rischio, in alcuni di essi sarà necessaria una terapia di associazione. I pazienti con colesterolo totale o LDL molto elevato possono non raggiungere questo scopo anche in terapia massimale, ma comunque trarranno beneficio nella misura in cui il colesterolo sarà ridotto. Vi sono quattro classi di farmaci oggi utilizzate (statine, fibrati, resine e niacina), e uno o più farmaci di ciascuna classe si sono dimostrati in grado di ridurre la morbilità e la mortalità coronarica, ma la massima dimostrazione di efficacia e sicurezza nel campo della prevenzione primaria si è avuta con le statine.

Glicemia

A tutt'oggi, non vi sono studi che dimostrino una relazione tra controllo della glicemia e rischio di malattia coronarica o di altra malattia aterosclerotica nei pazienti diabetici. In entrambi i tipi di diabete (insulino-dipendente e non insulino-dipendente), l'entità dell'iperglicemia si associa ad un aumento del rischio di malattie aterosclerotiche. Un buon controllo della glicemia (come definito per i pazienti con malattia coronarica) ha effetti benefici sulla malattia microvascolare diabetica e sulle altre complicanze del diabete, e pertanto si dovrebbe cercare di ottenere questo scopo, ogniqualvolta sia possibile, in tutti i diabetici. Per ogni livello di un determinato fattore di rischio - abitudine al fumo, pressione arteriosa e lipidi plasmatici - e per ogni combinazione di questi fattori di rischio, il rischio totale di malattia coronarica di un paziente diabetico è assai più elevato rispetto al rischio di un paziente analogo non diabetico. Pertanto è particolarmente importante, nei pazienti diabetici, raggiungere lo scopo della riduzione dei fattori di rischio.

Terapie farmacologiche profilattiche

L'aspirina e altri farmaci antiplastrinici non sono solitamente indicati nel trattamento dei soggetti ad alto rischio. Vi è una certa dimostrazione che l'aspirina a basso dosaggio (75 mg) possa ridurre il rischio di malattia coronarica nei pazienti ipertesi trattati la cui pressione arteriosa sia ben controllata e negli uomini con rischio particolarmente elevato di malattia coronarica. Non si può peraltro suggerire di prescrivere aspirina a tutti i soggetti ad alto rischio.

Screening dei parenti stretti

I parenti stretti di pazienti con sospetta ipercolesterolemia familiare o con altre dislipidemie ereditarie dovrebbero essere sottoposti al dosaggio dei lipidi ematici.

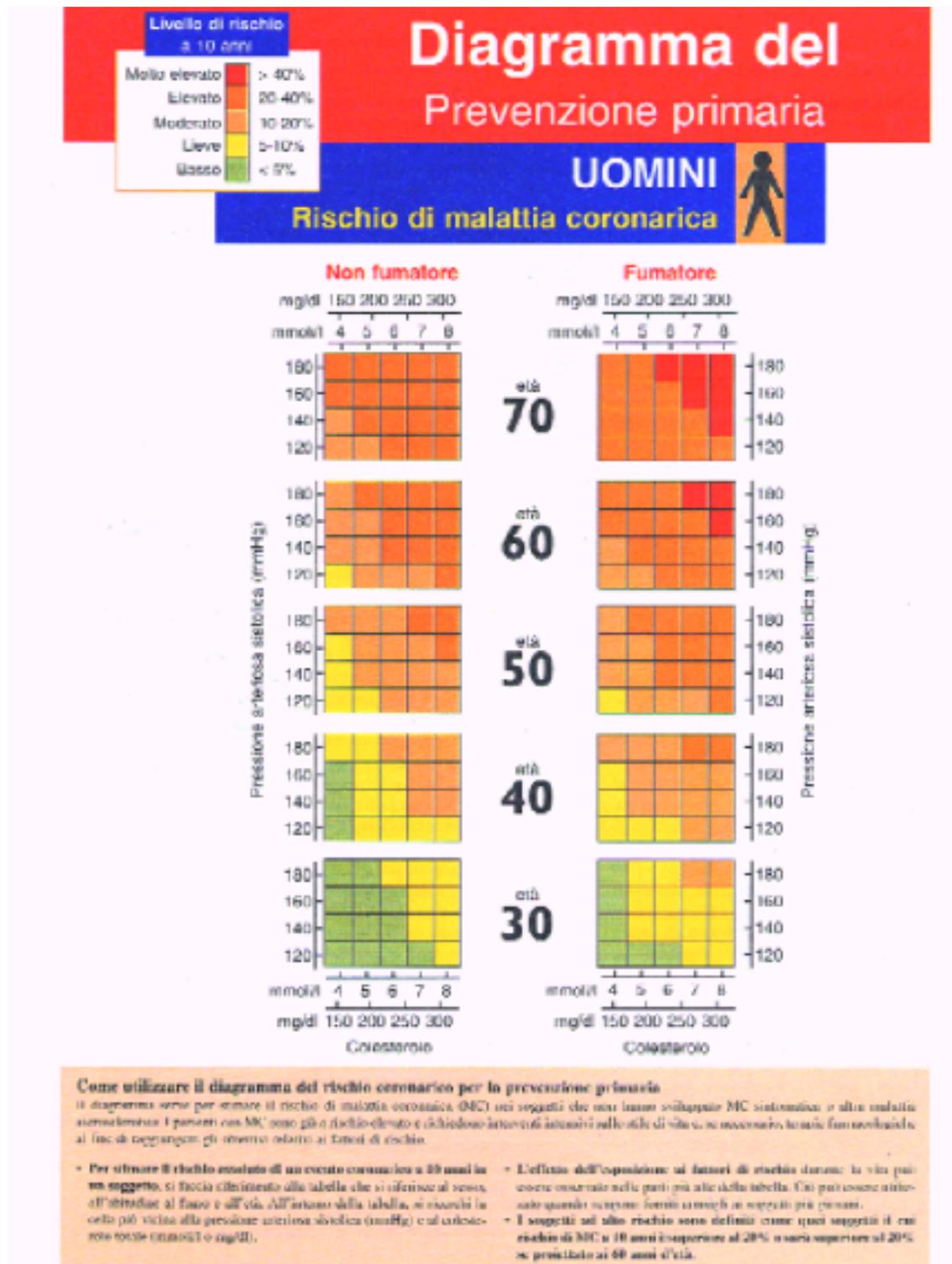


Figura 1 Diagramma del rischio coronarico per la prevenzione primaria della malattia cardiovascolare.

rischio coronarico della malattia coronarica

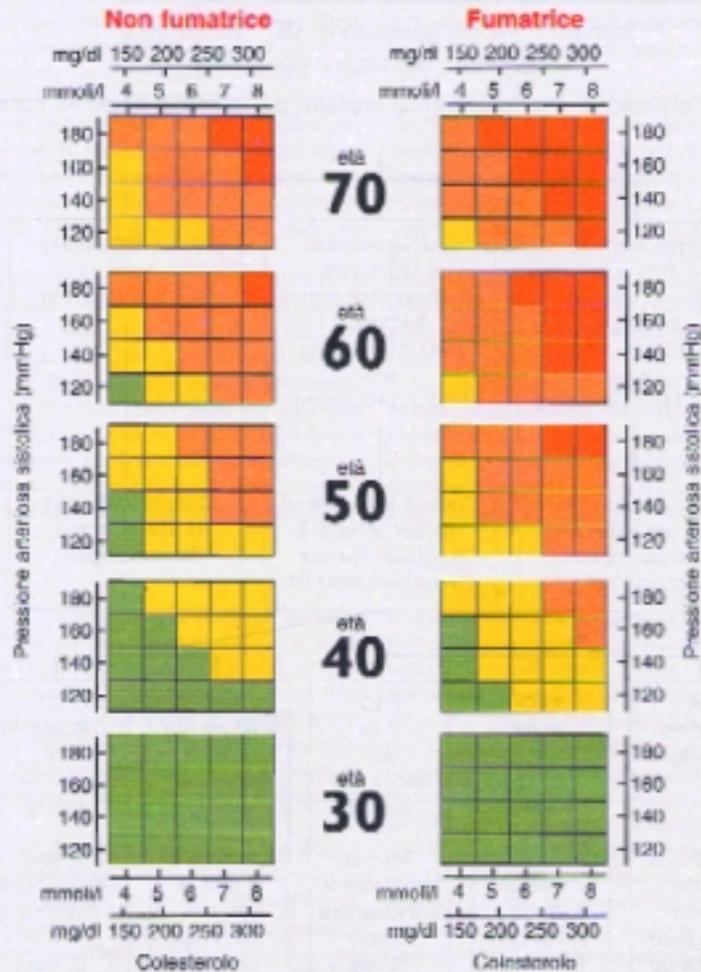
Livello di rischio
a 10 anni

Molto elevato	> 40%
Elevato	20-40%
Moderato	10-20%
Lieve	5-10%
Basso	< 5%



DONNE

Rischio di malattia coronarica



- Il rischio di MC è maggiore rispetto a quello indicato nel diagramma per quei soggetti con:
 - Iperlipidemia familiare
 - Diabete: rischio all'incirca doppio negli uomini e oltre il doppio nelle donne
 - Anamnesi familiari di malattie cardiovascolari precoci
 - Basso colesterolo HDL. Queste tabelle assumono che il colesterolo HDL sia pari a 1,0 mmol/l (39 mg/dl) negli uomini e pari a 1,1 mmol/l (43 mg/dl) nelle donne
 - Aumentato livello di trigliceridi (> 2,0 mmol/l [180 mg/dl])

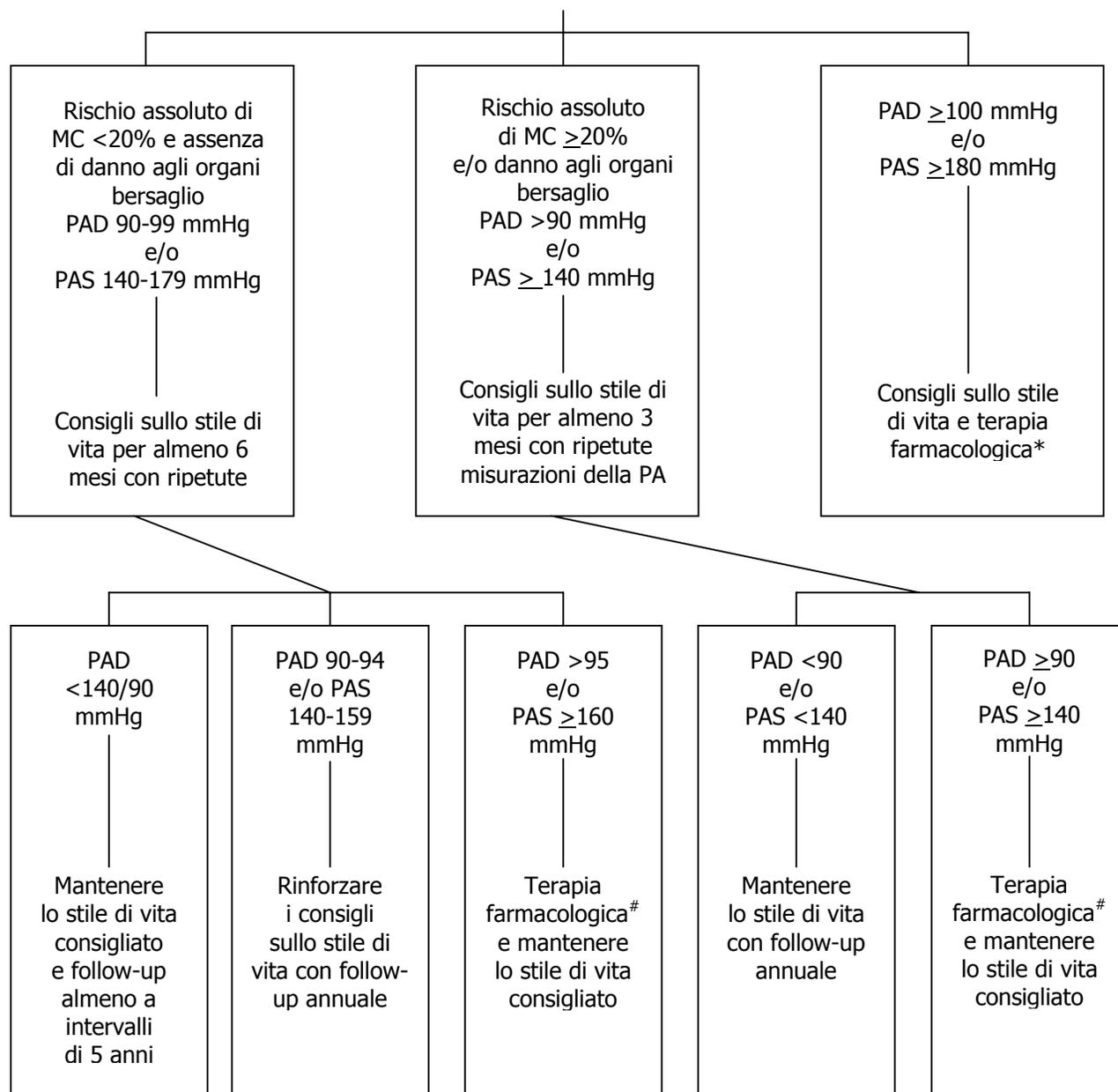
- Avvicinarsi alla categoria superiore di età.
- Per identificare il rischio relativo di un soggetto, si confronta la sua categoria di rischio con quella degli altri soggetti della stessa età. Il rischio assoluto rimane più perché non applicati a tutte le popolazioni, specie quelle con una bassa incidenza di MC. Il rischio relativo si applica probabilmente alla maggior parte delle popolazioni.
- L'effetto delle modificazioni del colesterolo, dall'abitudine al fumo e della pressione arteriosa può essere stimato dal diagramma.

Prevenzione primaria

Guida al controllo della pressione arteriosa

Stimare il rischio assoluto di MC* mediante il
"Diagramma del rischio coronarico"

Utilizzare la pressione arteriosa clinica iniziale[#] per stimare il rischio coronarica



*Rischio elevato di MC se >20% a 10 anni o se superiore al 20% se proiettato ai 60 anni d'età

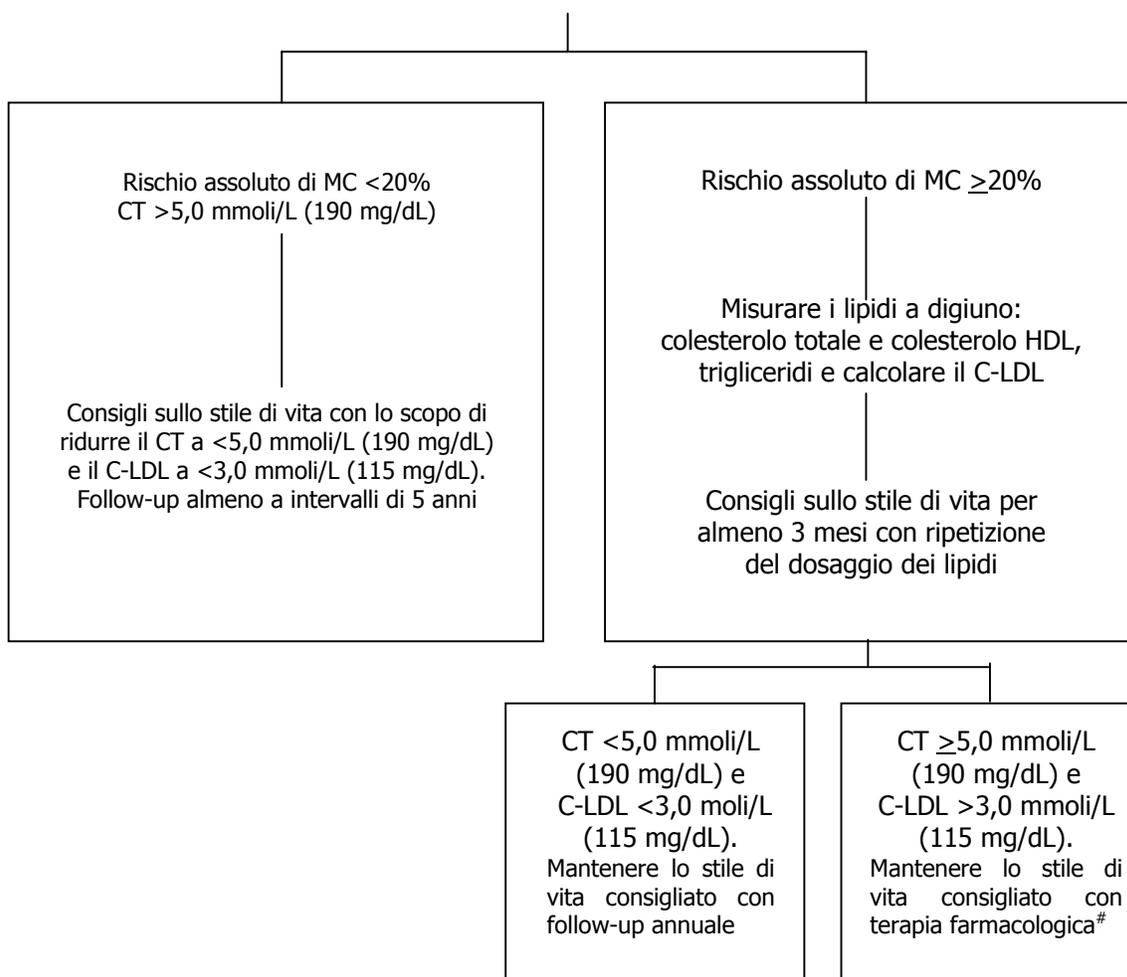
#Considerare le cause di ipertensione secondaria. Se necessario, fare riferimento allo specialista.

Figura 2. Guida alla prevenzione primaria nel trattamento dell'ipertensione arteriosa

Prevenzione primaria

Guida al controllo della colesterolemia

Stimare il rischio assoluto di MC* mediante il "Diagramma del rischio coronarico"
Utilizzare il colesterolo iniziale# per stimare il rischio coronarica



- * Rischio elevato di MC se >20% a 10 anni o se superiore al 20% se proiettato ai 60 anni d'età.
- ° Colesterolo HDL <1,0 mmoli/L (40 mg/dL) e trigliceridi a digiuno >2,0 mmoli/L (180 mg/dL) sono marker di aumentato rischio coronarico.
- # Considerare le iperlipidemie genetiche (CT solitamente >8,0 mmoli/L [>300 mg/dL], con segni fisici di iperlipidemia e un'anamnesi familiare di malattia coronarica precoce) e le cause secondarie di iperlipidemia quali obesità, diabete, assunzione di alcool, ipotiroidismo, malattie epatiche e renali. Se necessario, fare riferimento allo specialista.

Figura 3. Guida alla prevenzione primaria nel trattamento dei lipidi

RAZIONALE

Introduzione

Le malattie cardiovascolari, tra cui la malattia coronarica è la più comune, rappresentano la maggior causa di morte negli adulti di mezza età, e anche nei più anziani, nella maggior parte dei Paesi europei. Le malattie cardiovascolari provocano notevole disabilità e perdita di produttività e contribuiscono in larga parte ai costi sempre maggiori della sanità, specie in presenza di una popolazione con un'età media sempre più elevata.

Una recente Task Force dell'European Society of Cardiology sulle Statistiche della Mortalità e della Morbilità Cardiovascolare in Europa descrive questo notevole onere delle malattie cardiovascolari^[1]. La malattia coronarica rimane la causa principale di morte negli uomini oltre i 45 anni e nelle donne oltre i 65 anni in tutta Europa, ma vi sono enormi differenze circa le manifestazioni della malattia tra i vari Paesi e all'interno degli stessi Paesi nel tempo. La malattia coronarica mostra un evidente gradiente est-ovest, con una differenza di cinque volte tra i vari Paesi; le mortalità massime si osservano nell'Europa orientale. Per il periodo compreso tra il 1970 e il 1992, le maggiori differenze tra i Paesi nelle modificazioni annue dei tassi di mortalità per malattia coronarica sono state osservate negli uomini di età compresa tra 45 e 74 anni. Nei Paesi dell'est europeo, in particolare in Romania, Polonia, ex-Jugoslavia ed ex-Germania Orientale, si sono osservati notevoli aumenti. Per contro, la mortalità per malattia coronarica è diminuita nei Paesi del nord e dell'ovest europeo, in particolare in Belgio, Olanda e Finlandia, e in alcuni dei Paesi dell'Europa meridionale quali Francia e Italia. Difficile da spiegare resta, nell'Europa meridionale, il recente aumento della mortalità coronarica osservato in Grecia. Un andamento analogo della mortalità viene osservato per le donne in tutta Europa, sebbene la mortalità per malattia coronarica sia aumentata significativamente solo in tre Paesi europei, e precisamente in Romania, Polonia ed ex Germania Orientale. Nonostante la riduzione della mortalità per malattia coronarica nei Paesi dell'Europa occidentale, non vi è stata una riduzione del numero assoluto di soggetti deceduti in seguito a tale patologia. Il numero di pazienti con malattia coronarica cronica può essere persino in aumento in questi Paesi, a causa della popolazione con età sempre più avanzata. Inoltre, il trattamento medico della malattia coronarica, la rivascularizzazione e la medicina preventiva hanno tutti contribuito ad un'aumentata prevalenza di pazienti sopravvissuti, e pertanto ad un numero sempre maggiore di pazienti a rischio di recidive della malattia (p.es., reinfarto miocardico e sue complicanze quali lo scompenso cardiaco). Per questa ragione e a causa della tendenza all'aumento della mortalità per malattia coronarica nei Paesi dell'Europa orientale, l'onere globale della malattia coronarica e delle altre malattie vascolari sarà probabilmente destinato ad aumentare nel prossimo decennio.

Vi sono anche notevoli gradienti socioeconomici nella morbidità e nella mortalità per malattia coronarica all'interno dei Paesi europei^[2,3]. Queste differenze sono in parte spiegate da differenze socioeconomiche dei fattori di rischio convenzionali, quali abitudine al fumo, pressione arteriosa, colesterolo e glicemia. Il fumo, per esempio, presenta una maggiore prevalenza nelle classi sociali inferiori, sia negli uomini che nelle donne, nei Paesi industrializzati^[4-8]. Un'altra spiegazione per questi fenomeni sono le peggiori abitudini di vita e le minori conoscenze sanitarie nei gruppi a più basso reddito. Per esempio, uomini e donne con situazione socioeconomica meno favorevole mangiano cibi più grassi e una minore quantità di vegetali o frutta rispetto ai soggetti dei gruppi socio-economici più elevati^[9,10]. L'assunzione di cibi poco sani, o introdotti in eccesso, in associazione alla mancanza di attività fisica aumenta la prevalenza di obesità nei soggetti appartenenti agli strati socio-economici inferiori^[11,12]. Tuttavia, per spiegare questi gradienti socioeconomici sembra che siano essenziali i fattori psicosociali. Un carico di lavoro fisico assai elevato, la mancanza di una condizione lavorativa stabile, la mancanza di supporto sociale, nonché la mancata capacità di far fronte ai fattori stressanti della vita sono predittivi di eventi coronarici, particolarmente negli uomini, ma anche, secondo alcuni studi, nelle donne^[13,16]. Questi fattori hanno una maggiore prevalenza nei gruppi socioeconomici inferiori e spiegano oltre la metà dei "gradienti sociali" circa la malattia coronarica in entrambi i sessi^[17,19].

Nel cercare di prevenire la malattia coronarica e le altre malattie aterosclerotiche nelle popolazioni europee, gli scopi sono quelli di ridurre la morbidità e la mortalità, e pertanto di migliorare la qualità della vita e le possibilità di una maggiore aspettativa di vita. Lo sviluppo della malattia coronarica è fortemente correlato alle caratteristiche dello stile di vita e ai fattori di rischio associati, e vi è una dimostrazione scientifica-mente inoppugnabile che le modificazioni dello stile di vita e la riduzione dei fattori di rischio possono ritardare lo sviluppo di tale patologia sia prima che dopo il verificarsi di un evento clinico. Nel 1994, una Task Force dell'European Society of Cardiology, dell'European Atherosclerosis Society e dell'European Society of Hypertension ha pubblicato raccomandazioni comuni sulla prevenzione della malattia coronarica nella pratica clinica^[20]. Queste raccomandazioni comuni hanno costituito il primo importante passo nella collaborazione tra specialisti per la causa comune della prevenzione della malattia coronarica. Riconoscendo i potenti determinanti politici, economici e sociali delle malattie aterosclerotiche nelle popolazioni, e pertanto l'importanza di una strategia di popolazione nella prevenzione coronarica, le raccomandazioni unitarie di queste società hanno sottolineato la necessità della prevenzione della malattia coronarica nella pratica clinica. Le priorità per la prevenzione della malattia coronarica sono state date iniziando dai pazienti con malattia coronarica o con altra malattia aterosclerotica già diagnosticate. I pazienti che manifestano sintomi di malattia aterosclerotica e delle sue complicanze giungono all'osservazione dei cardiologi e di altri medici in ospedale e sul territorio. Dal momento che questi pazienti sono ad alto rischio di complicanze non fatali o di morte per queste malattie, essi hanno costituito il primo obiettivo della prevenzione. La successiva priorità nella prevenzione è stata data ai soggetti della popolazione generale che sono ad alto rischio di sviluppare malattia coronarica o altra malattia aterosclerotica. In questo contesto, il rischio è stato definito come multifattoriale - cioè il rischio assoluto di sviluppare malattia sulla base di una valutazione di tutti i fattori di rischio - ed è stato sviluppato un "Diagramma del rischio coronarico" affinché il medico possa calcolare il rischio già "a prima vista". Tale diagramma ha illustrato come un soggetto con un determinato numero di modesti fattori di rischio possa essere a rischio assai più elevato rispetto a un soggetto con un solo fattore di rischio molto elevato. Tradizionalmente, le linee guida sui fattori di rischio sono state sviluppate sulla base di una valutazione unifattoriale - trattamento dell'ipertensione, dell'iperlipidemia e del diabete - e ciò ha condotto a sottolineare in modo inappropriato il singolo fattore di rischio elevato piuttosto che il livello globale di rischio, basato su una combinazione di fattori di rischio. Pertanto, queste raccomandazioni comuni hanno sottolineato l'importanza della valutazione multifattoriale del rischio, piuttosto che del livello di un solo fattore di rischio, nello stabilire l'intensità degli interventi sullo stile di

vita e, soprattutto, nello stabilire la necessità o meno di instaurare una terapia farmacologica. Questo approccio riconosce tre fatti importanti: che la malattia coronarica ha un'etiologia multifattoriale, che i fattori di rischio possono avere un effetto moltiplicativo e che i medici hanno a che fare con il paziente nel suo complesso e non con fattori di rischio isolati. La terza priorità per la prevenzione è stata data ai parenti stretti di pazienti con malattia coronarica precoce o con altre malattie vascolari e a quei soggetti considerati ad alto rischio nella popolazione. Tali parenti sono essi stessi ad aumentato rischio di malattia cardiovascolare rispetto alla popolazione generale, in particolare i parenti di primo grado di pazienti con malattia coronarica precoce. Inoltre, i membri di una famiglia, e in modo particolare un partner adulto che condivide la stessa casa, possono influenzare favorevolmente l'adozione di uno stile di vita sano. Dopo la pubblicazione di queste raccomandazioni unitarie da parte delle società europee nell'ottobre del 1994, si è tenuto un meeting di 37 società cardiologiche nazionali affiliate all'European Society of Cardiology presso la Heart House di Sophia Antipolis, Francia, nel gennaio del 1995. Scopo di questo incontro era di accordarsi su una strategia per l'adozione, la diffusione e l'implementazione di queste raccomandazioni nella pratica clinica quotidiana in tutta Europa. Ciò ha condotto alla loro pubblicazione e alla loro distribuzione in molti Paesi europei^[21-42]. L'American Heart Association ha pubblicato, nello stesso anno, un rapporto unitario sulla "Prevenzione dell'attacco cardiaco e della mortalità nei pazienti con malattia coronarica", che è stato adottato dall'American College of Cardiology^[43].

Questo rapporto ha sottolineato l'importanza dell'intervento globale sui fattori di rischio nei pazienti con malattia coronarica diagnosticata al fine di ridurre il rischio di infarto miocardico e la necessità di procedure di rivascularizzazione, migliorare la qualità della vita e aumentare la sopravvivenza. Nel 1996, la 27ª Conferenza di Bethesda ha reiterato questi consigli, adottando il principio di correlare l'intensità del trattamento del fattore di rischio con il rischio di eventi coronarici e sostenendo che il trattamento dei fattori di rischio cardiovascolare dovrebbe essere parte integrante della cura ottimale dei pazienti con malattia già diagnosticata o ad alto rischio di sviluppare malattia coronarica o aterosclerotica in genere^[44]. Vi è pertanto consenso unanime sulle priorità cliniche per la prevenzione coronarica e sulla necessità di "colpire" i pazienti a massimo rischio sulla base di una valutazione globale multifattoriale del rischio. Sebbene tra le società professionali sia emerso questo apprezzabile consenso, la realtà della pratica clinica ha evidenziato un'insufficiente applicazione di queste raccomandazioni. Uno studio condotto in 9 Paesi europei (EUROASPIRE)^[45] su 3569 pazienti con malattia coronarica, basato su un'indagine (ASPIRE)^[46] di prevenzione secondaria effettuata originariamente nel Regno Unito, ha dimostrato che vi è ancora un potenziale considerevole per migliorare il trattamento dei fattori di rischio. Quasi un paziente su 5 con malattia coronarica aveva ricominciato a fumare sigarette dopo la dimissione dall'ospedale in seguito a rivascularizzazione (bypass aortocoronarico o angioplastica), infarto miocardico acuto o ischemia miocardica. Il 25% dei pazienti era obeso (IMC ≥ 30 kg/m²), il 53% aveva valori pressori elevati (pressione arteriosa sistolica ≥ 140 mmHg e/o pressione arteriosa diastolica ≥ 90 mmHg), il 44% aveva colesterolo elevato (colesterolo totale ≥ 55 mmoli/l [213 mg/dl]) e il 18% dei pazienti aveva diabete. Una così elevata prevalenza di fattori di rischio modificabili è stata quindi osservata proprio in pazienti che avevano il massimo da guadagnare da efficaci interventi sugli stessi fattori di rischio, interventi che sono in grado di ridurre la morbilità e la mortalità coronarica. Dalle raccomandazioni europee pubblicate nel 1994 sono emerse nuove evidenze scientifiche. In particolare, con i risultati di cinque studi fondamentali è divenuta ancora più forte la dimostrazione della necessità di modificare il profilo lipoproteico sia nella prevenzione primaria che in quella secondaria della malattia coronarica.

Tre di questi — 4S^[47], CARE^[48] e LIPID (presentato in occasione del meeting dell'American Heart Association nel novembre del 1997)^[49] - sono stati studi di prevenzione secondaria, mentre due - WOSCOPS^[50] e AFCAPS/ TexCAPS^[51] sono stati studi di prevenzione primaria. Valutati nell'insieme, questi studi hanno dimostrato che la terapia con statine può ridurre il rischio di infarto miocardico non fatale, la necessità di ricorrere a bypass aortocoronarico e angioplastica, e il rischio di mortalità coronarica e di mortalità per tutte le cause. I risultati degli studi 4S e CARE sono stati le pietre miliari per le linee guida del Consensus dell'AHA/ACC sulla prevenzione secondaria e per le successive direttive dell'AHA su quando iniziare la terapia ipocolesterolemizzante nei pazienti con malattia coronarica^[52].

L'AHA ha inoltre pubblicato una guida per un intervento globale sui fattori di rischio nella prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari^[53]. Il trattamento dei fattori di rischio nei pazienti sottoposti a rivascularizzazione coronarica era già stato oggetto di una pubblicazione separata del 1994^[54].

Anche le società europee hanno convenuto che, alla luce di questi nuovi studi sulla riduzione dei lipidi e di altre evidenze scientifiche disponibili, le raccomandazioni del 1994 sulla prevenzione coronarica avrebbero dovuto essere riviste.

È stata pertanto costituita una seconda Task Force basata sulle tre società originarie e aperta al contributo di professionisti provenienti dai settori della medicina comportamentale, della medicina di base e dell'European Heart Network. Scopo di queste nuove raccomandazioni unitarie è di riassumere, da un punto di vista clinico, i temi più importanti sulla prevenzione della malattia coronarica sui quali vi sia un buon accordo e di fornire ai cardiologi e ai medici - in ospedale, in ambulatorio e sul territorio - e agli altri operatori sanitari le direttive migliori per facilitare il loro lavoro sulla prevenzione della malattia coronarica.

La priorità per i medici è ancora quella di concentrarsi sui pazienti con malattia coronarica o con altra malattia aterosclerotica già diagnosticate e sugli altri soggetti ad alto rischio, dato che il potenziale per l'azione preventiva è massimo in questi gruppi e vi è ancora molto da fare per migliorare la pratica clinica attuale.

Concetto di rischio

Vi sono moltissime dimostrazioni del fatto che gli stili di vita associati alla cultura "occidentale" - dieta ricca di grassi saturi e calorie, abitudine al fumo e sedentarietà - hanno un ruolo importante nell'occorrenza della malattia coronarica nelle popolazioni e sono fattori contribuenti per il rischio di malattia coronarica negli individui all'interno delle popolazioni stesse^[55]. Questi stili di vita conducono, in molti soggetti, a modificazioni sfavorevoli di caratteristiche biochimiche e fisiologiche che aumentano lo sviluppo dell'aterosclerosi e delle complicanze trombotiche associate (Tab. 2). Recenti ricerche suggeriscono che elementi già resenti nella prima parte della vita possono contribuire all'eccessivo sviluppo di un profilo sfavorevole dei fattori di rischio coronarico e della malattia coronarica^[56]. Vi è inoltre un'importante componente genetica nella tendenza degli individui a manifestare aterosclerosi e malattia coronarica, sebbene la sua natura sia oggi compresa soltanto in misura molto limitata. In parte, questa suscettibilità genetica sembra essere mediata da

determinanti genetici delle caratteristiche biochimiche e fisiologiche del rischio quali i lipidi plasmatici e la pressione arteriosa. Sembra che stili di vita scorretti possano interagire con tali influenze genetiche. L'impiego di marker genetici per determinare il rischio resta ancora ad uno stato pressoché embrionale^[57]. Il termine fattore di rischio descrive quelle caratteristiche, rilevate nei correlate al successivo verificarsi di malattia coronarica e che sono, quando modificabili, reversibili. Il termine fattore di rischio comprende stili di vita modificabili e caratteristiche biochimiche e fisiologiche, nonché caratteristiche personali non modificabili quali età, sesso e anamnesi familiare di malattia coronarica o di altra malattia aterosclerotica a comparsa precoce (Tab. 2). Quando un soggetto sviluppa malattia coronarica o altra malattia aterosclerotica sintomatica, i fattori di rischio modificabili continuano a contribuire alla progressione della malattia e alla sua prognosi.

L'eziologia multifattoriale della malattia coronarica e il contributo di tutti questi fattori al rischio di sviluppare un futuro evento coronarico sono di grande importanza. Per una valutazione appropriata del rischio di malattia coronarica in un soggetto, devono essere considerate la presenza o l'assenza e la gravità di ciascun singolo fattore di rischio; inoltre, è necessario stabilire il possibile impatto della modificazione dei fattori di rischio esistenti versus il retroterra costituito dalle caratteristiche di rischio non modificabili di ciascun individuo. La Fig. 4, basata sui dati dello studio di Framingham^[58] illustra l'effetto moltiplicativo dei fattori di rischio. In un uomo asintomatico con un aumento moderato del colesterolo plasmatico, ma senza altri fattori di rischio, il rischio di malattia coronarica è relativamente basso, mentre in un uomo della stessa età, ma con altri fattori di rischio, il rischio è molto più elevato. A causa di un effetto protettivo del sesso femminile, il rischio di una donna asintomatica è, in entrambi i casi, minore rispetto a quello di un uomo con caratteristiche simili dei fattori di rischio. Poiché l'età ha un'influenza fondamentale sul rischio assoluto di eventi coronarici, l'impatto a breve termine di ogni fattore di rischio, o di ciascuna associazione di essi, aumenta con l'età. Ciò tuttavia non si applica ai soggetti con più di 80 anni^[59]. I pazienti con malattia coronarica già diagnosticata hanno, a ciascun livello di un singolo fattore di rischio, o per ciascuna combinazione di essi, un livello di rischio assai maggiore di recidive di malattia rispetto ai soggetti asintomatici. Dal momento che i fattori di rischio modificabili continuano ad essere importanti per il rischio successivo di eventi coronarici, nella cura appropriata dei pazienti con malattia coronarica clinicamente manifesta assume fondamentale importanza un'azione globale diretta a ridurre i fattori di rischio.

Tabella 2. Stile di vita e caratteristiche associate ad un aumentato rischio di eventi coronarici futuri

Stili di vita	Caratteristiche biochimiche o fisiologiche (modificabili)	Caratteristiche personali (non modificabili)
Dieta ricca di grassi saturi, colesterolo e calorie	Pressione arteriosa elevata	Età
Abitudine al fumo	Colesterolo totale elevato (colesterolo LDL elevato)	Sesso
Eccessivo consumo di alcool	Ridotto colesterolo HDL	Anamnesi familiare di malattia coronarica o di altra malattia vascolare aterosclerotica precoce (uomini <55 anni, donne <65 anni)
Sedentarietà	Ipertrigliceridemia	
	Iperglicidemia / diabete	Anamnesi personale di malattia coronarica o di altra malattia vascolare aterosclerotica
	Obesità	
	Fattori trombotici	

Basi scientifiche per la modificazione dei fattori di rischio

È noto che gli stili di vita e i fattori di rischio modificabili correlati a questi stili (si veda la Tab. 2) sono associati al rischio di malattia coronarica e di altre forme di malattia aterosclerotica, sebbene i meccanismi sottostanti non siano ancora del tutto chiariti. Vi sono molte dimostrazioni del fatto che modificazioni favorevoli degli stili di vita e dei fattori di rischio ad essi correlati riducono il rischio di eventi coronarici successivi. Studi controllati, randomizzati, unifattoriali sulla dieta e sulla riduzione della pressione arteriosa e della colesterolemia hanno tutti dimostrato riduzioni significative della morbilità e della mortalità cardiovascolare. Peraltro, quando sono stati effettuati interventi multifattoriali sui fattori di rischio, i risultati sono stati globalmente assai inferiori alle previsioni, soprattutto in rapporto a quanto atteso sulla base degli studi sul singolo fattore di rischio^[60-66].

Nell'ambito del World Health Organization Collaborative Group Study, un'analisi della correlazione tra compliance al programma d'intervento e incidenza di malattia coronarica ha confermato che il programma di prevenzione multifattoriale era efficace nella misura in cui veniva accettato^[67]. Pertanto non è in dubbio il razionale di un intervento multifattoriale, ma tale intervento deve essere almeno altrettanto efficace quanto le modificazioni ottenute negli studi sui singoli fattori di rischio. Vengono qui di seguito riesaminate le dimostrazioni scientifiche alla base degli interventi sui fattori di rischio.

Dieta

La dieta è un importante determinante del rischio di malattia coronarica. L'effetto della dieta sullo sviluppo dell'aterosclerosi e della malattia coronarica è mediato attraverso l'influenza di fattori di rischio biologici, p.es. lipoproteine a bassa densità (LDL),

lipoproteine ad alta densità (HDL), pressione arteriosa e obesità.

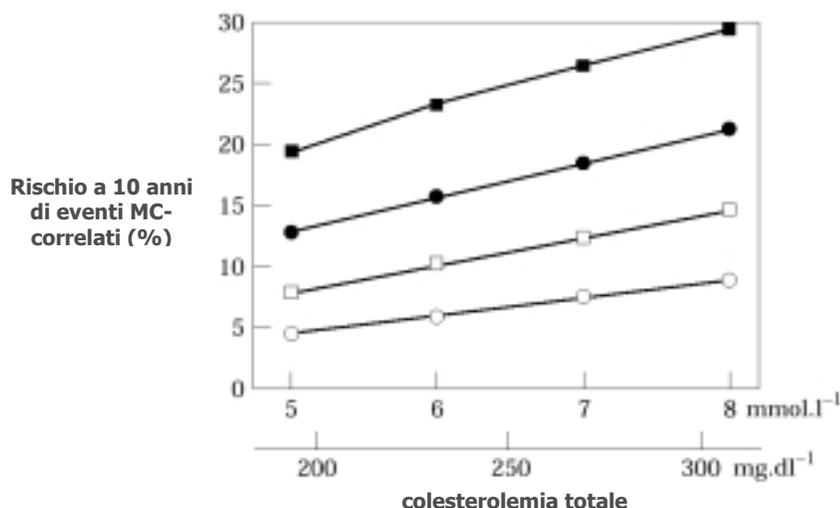


Figura 4 Correlazione tra colesterolemia totale a rischio a 10 anni di eventi correlati a malattia coronarica (MC) in uomini e donne di 50 anni d'età, con e senza fattori di rischio, sulla base di una funzione di rischio derivata dallo studio di Flamingham. Uomini: ■ fumatori con PAS 160 mmHg, □ assenza di fattori di rischio. Donne: ● fumatrici con PAS 160 mmHg, ○ assenza di fattori di rischio.

Gli acidi grassi saturi, specie quelli con 12-16 atomi di carbonio, aumentano il colesterolo LDL^[68]. La sostituzione isocalorica degli acidi grassi saturi con acidi grassi poliinsaturi riduce il colesterolo LDL e non influenza il colesterolo HDL.

La sostituzione degli acidi grassi saturi con carboidrati complessi riduce il colesterolo sia LDL che HDL e non migliora il rapporto LDL/HDL. Gli acidi grassi di transizione, formati dall'idrogenazione naturale o mediante processi industriali (p.es., la produzione di margarina) di oli ricchi di acidi grassi poliinsaturi, aumentano il colesterolo LDL e riducono il colesterolo HDL. Infine, il colesterolo introdotto con la dieta ha un modesto effetto di elevazione del colesterolo LDL. Una dieta sana è pertanto caratterizzata da un basso contenuto di acidi grassi saturi e di transizione e di colesterolo. La quantità totale di acidi grassi saturi e di transizione nella dieta non dovrebbe superare il 10% dell'energia e l'introduzione di colesterolo con la dieta dovrebbe essere < 300 mg/die (Tab.3)^[69]. L'introduzione di acidi grassi di transizione nei Paesi dell'Europa occidentale costituisce lo 0,5-2,0% dell'introduzione energetica totale (1,6-5,4 g/die) ed è ancora minore nei Paesi mediterranei^[70]. Vi sono attualmente controversie circa la dieta ottimale per i livelli di lipoproteine^[71]. Dovrebbe essere una dieta scarsa di grassi saturi e ricca di grassi insaturi o una dieta scarsa di grassi saturi e ricca di carboidrati complessi? La prima fornirà i livelli lipoproteici migliori, e un esempio è la tradizionale dieta mediterranea. Un esempio della seconda dieta, scarsa di grassi saturi e ricca di carboidrati complessi, è la dieta tradizionale giapponese. Entrambe queste diete sono associate alla massima aspettativa di vita nel mondo. Per la prevenzione primaria e secondaria della malattia coronarica in Europa, il consiglio migliore è di usare una dieta scarsa di acidi grassi saturi, che debbono essere sostituiti in parte con acidi grassi mono e poliinsaturi nonché con carboidrati complessi.

Tabella 3 Obiettivi da raggiungere nella popolazione per cibi e nutrienti

Cibo o nutriente	Limiti di introduzione medi per popolazione
Acidi grassi saturi (e di transizione) (%E*)	<10
Acidi grassi poliinsaturi (%E*)	3-7
Fibre dietetiche (g/die)	27-40
Frutta e verdura (g/die)	>400
Legumi, noci, (g/die)	>30
Colesterolo (mg/die)	<300
Pesce (g/die)	>20
Sale (g/die)	<6

Per gentile concessione da Diet, nutrition, and prevention of chronic disease. Rapporto di un Gruppo di Studio dell'OMS del 1990^[69].
Adattata *E = apporto calorico totale

Gli acidi grassi poliinsaturi possono essere suddivisi in acidi grassi poliinsaturi N-6 ed N-3. L'acido linoleico, un acido grasso con 18 atomi di carbonio e due doppi legami, è il rappresentante più conosciuto della famiglia degli acidi grassi poliinsaturi N-6.

Questo acido grasso è presente nelle margarine ricche di acidi grassi poliinsaturi. Nella maggior parte dei Paesi dell'Europa occidentale, l'introduzione di acido linoleico è adeguata. Nei Paesi caratterizzati da una ridotta introduzione di acido linoleico nel passato, per esempio Finlandia e Scozia, una ridotta introduzione di questo acido grasso (<4% dell'energia) era associata ad un aumentato rischio di malattia coronarica^[72,73]. Per un'introduzione media nella popolazione del 6% dell'energia mediante acido linoleico non si osserva associazione al rischio coronarico.

L'acido linolenico è il capostipite della famiglia degli acidi grassi poliinsaturi N-3 e possiede 18 atomi di carbonio e tre doppi legami. Questo acido grasso è presente in alcuni oli quali l'olio di soia e quello di colza, ma anche nel pane integrale e nella frutta e nei vegetali. In uno studio controllato, 600 pazienti reduci da infarto miocardico sono stati randomizzati a una dieta mediterranea arricchita con acido linolenico oppure alla dieta abituale "prudente" del paziente reduce da infarto^[74]. Nei 5 anni dello studio, la mortalità totale è risultata ridotta del 70% e quella cardiaca del 76%. In un altro studio, a pazienti reduci da infarto è stato consigliato di assumere olio di pesce tre volte alla settimana^[75]. Ciò corrispondeva all'introduzione di 300 mg/die di acido eicosapentaenoico, un altro acido grasso della famiglia degli N-3 con 20 atomi di carbonio e 5 doppi legami. L'apporto di questo acido grasso nel gruppo di controllo era di 100 mg/die. Questo intervento dietetico ha portato a una riduzione del 29% della mortalità per tutte le cause e del 33% della mortalità cardiaca. Questi risultati suggeriscono che una dieta scarsa di acidi grassi saturi non è sufficiente. Essa dovrebbe contenere anche quantità adeguate di acido linolenico ed eicosapentaenoico. Probabilmente un'introduzione di 2 g/die di acido linolenico di 200 mg/die di acidi grassi poliinsaturi N-3 a catena molto lunga derivati dal pesce è adeguata^[76].

Si stanno accumulando sempre più dimostrazioni dell'effetto protettivo di una dieta ricca di frutta e vegetali nei confronti della malattia coronarica^[77]. Frutta e vegetali sono ricche fonti di antiossidanti. Vi è attualmente un notevole interesse sugli antiossidanti a causa del sempre crescente numero di evidenze a favore del fatto che la modificazione ossidativa delle lipoproteine nella parete arteriosa gioca un ruolo nella formazione delle lesioni aterosclerotiche^[78]. Studi osservazionali di popolazione suggeriscono che un'elevata introduzione di vitamine antiossidanti può associarsi ad un ridotto rischio di malattia coronarica^[79-81]. Anche composti non nutritivi, quali per esempio i flavonoidi presenti nel tè, nel vino rosso, nelle mele e nelle cipolle, sono potenti antiossidanti. In uno studio di coorte è stato dimostrato che i flavonoidi erano protettivi nei confronti della malattia coronarica^[82].

Gli effetti dell'aggiunta alla dieta di carotene sull'incidenza del cancro polmonare sono stati esaminati in ampi studi randomizzati condotti su popolazioni ad alto rischio di fumatori e lavoratori dell'amianto e su medici^[83-85]. Questi studi hanno dimostrato che la mortalità cardiovascolare era più elevata - del 9-26% - nei consumatori di carotene rispetto ai controlli. Nello studio ATBC è stato anche osservato un rischio aumentato di malattia coronarica fatale nei pazienti cardiopatici fumatori trattati con supplementi di carotene o con un'associazione di tocoferolo e, carotene^[86]. Vi era inoltre una tendenza non significativa ad una riduzione della mortalità nel gruppo tocoferolo. Nello studio CHAOS, nel quale 2000 pazienti cardiopatici hanno ricevuto supplementi quotidiani di 800 o 400UI di vitamina E, è stato osservato un effetto protettivo dell'aggiunta vitaminica nei confronti dell'end point infarto miocardico non fatale^[87]. Non sono stati osservati effetti benefici riguardo sia all'infarto fatale sia alla mortalità per tutte le cause. Questi risultati dimostrano che l'associazione tra abitudine al fumo e supplementi di carotene e/o tocoferolo è dannosa per la salute. Ma non vi è una dimostrazione convincente, in un modo o nell'altro, circa l'aggiunta di antiossidanti alla dieta dei pazienti coronaropatici non fumatori. Il miglior consiglio, per questi pazienti, è quello di consumare molta frutta e verdura.

È stato dimostrato, in uno studio condotto in India su pazienti coronaropatici^[88], l'effetto protettivo di una dieta sana, scarsa di grassi saturi e ricca di frutta e verdura. Circa 400 pazienti sono stati randomizzati a una dieta sana, ricca di prodotti vegetali, o a una dieta controllo. I pazienti coronaropatici che hanno seguito la dieta sana hanno mostrato una riduzione del 42% della mortalità cardiaca e una del 45% della mortalità per tutte le cause. I risultati di questo studio sono avvalorati anche dai risultati di studi osservazionali. Uomini finlandesi, italiani e olandesi che avevano aderito meglio ad un punteggio dietetico basato su raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per la prevenzione delle malattie croniche^[69] hanno mostrato una riduzione del 18% della mortalità cardiovascolare e una del 13% della mortalità per tutte le cause rispetto agli uomini che avevano il peggior punteggio dietetico^[89]. Gli stessi risultati sono stati ottenuti in uno studio di coorte condotto in Grecia. La mortalità per tutte le cause era minima tra gli anziani che seguivano una tradizionale dieta mediterranea^[90]. Vi è una sempre maggiore dimostrazione che la dieta è anche un determinante della pressione arteriosa. Una dieta iposodica può ridurre la pressione arteriosa e prevenire l'aumento della pressione arteriosa che si verifica con l'età^[91,92]. Inoltre, la pressione arteriosa può essere influenzata da altri componenti dietetici oltre al sale. In uno studio controllato randomizzato, vegetali e frutta hanno ridotto la pressione arteriosa, e un'ulteriore riduzione è stata raggiunta con l'aggiunta di latticini magri^[93]. Pertanto una dieta ricca di frutta e verdura e di latticini magri non solo riduce il colesterolo LDL, ma può anche influenzare favorevolmente la pressione arteriosa. L'obesità costituisce un pericolo in rapida crescita per la salute delle popolazioni in un sempre maggior numero di Paesi del mondo^[94,95]. Ciò è dovuto alla drastica riduzione dell'attività fisica spontanea e correlata al lavoro e alla tendenza a consumare un eccesso di cibi ad alto contenuto di grassi e di calorie. In condizioni isoenergetiche, i grassi dietetici non promuovono lo sviluppo di obesità più di altri macronutrienti^[96]. Tuttavia, a scarsi livelli di attività fisica, un'elevata introduzione di grassi favorisce lo sviluppo di obesità^[97].

Abitudine al fumo

Vi sono dimostrazioni irrefutabili dell'effetto sfavorevole del fumo sul rischio di malattia coronarica e di altre malattie aterosclerotiche. Il fumo è responsabile del 50% di tutte le morti evitabili e la metà di queste è malattie cardiovascolari^[98,99]. Questo effetto sfavorevole del fumo è correlato alla quantità di tabacco fumata giornalmente e alla durata dell'abitudine al fumo^[100,101]. L'effetto è presente in entrambi i sessi e può essere persino maggiore nelle donne, abolendo così, almeno in parte, la protezione relativa conferita dal sesso femminile nei confronti della malattia aterosclerotica^[102]. Il rischio di malattia cardiovascolare futura è particolarmente elevato se il fumo inizia prima dei 15 anni d'età^[103]. È stato attualmente dimostrato che il fumo passivo aumenta il rischio di malattia coronarica e delle altre patologie correlate al fumo^[104-106].

L'impatto del fumo sul rischio di malattia coronarica viene drasticamente modificato dai livelli dei lipidi plasmatici. Studi epidemiologici hanno dimostrato che, nelle popolazioni con livelli plasmatici di colesterolo bassi, come si osservano nei Giapponesi che vivono sulle loro isole, l'incidenza di malattia coronarica rimane molto bassa nonostante un'elevata prevalenza del fumo^[107]. Tuttavia, quando i Giapponesi adottano le abitudini dietetiche occidentali e il livello del loro colesterolo LDL aumenta, il fumo diventa anch'esso un importante fattore di rischio coronarico in questa popolazione^[108]. In Europa, l'impatto del fumo sul rischio assoluto di malattia coronarica è minore nelle popolazioni mediterranee rispetto a quelle dell'Europa settentrionale^[107]. Probabilmente fattori dietetici spiegano questa differenza circa l'effetto del fumo.

Sebbene l'esatto meccanismo mediante il quale il fumo di tabacco aumenta il rischio di malattia aterosclerotica non sia del tutto compreso, il fumo aumenta sia lo sviluppo di aterosclerosi che il verificarsi di fenomeni trombotici sovrapposti. Quest'ultimo effetto potrebbe essere persino più importante, dato che l'interruzione del fumo conduce ad una più rapida riduzione del rischio di eventi coronarici successivi nei pazienti con malattia coronarica già diagnosticata rispetto ai soggetti asintomatici; nei pazienti con malattia coronarica già diagnosticata, il rischio si riduce, nell'arco di 2-3 anni, al livello di quei pazienti con malattia coronarica che non hanno mai fumato^[101], mentre nei soggetti asintomatici sono necessari anche 10 anni per raggiungere il livello di rischio di coloro che non hanno mai fumato^[103,109].

Alcool

Il consumo di alcool presenta una correlazione a forma di J o di U con il rischio di mortalità per tutte le cause. I non bevitori hanno un rischio maggiore rispetto ai bevitori lievi o moderati (10-30 g di etanolo/die, cioè 1-3 bicchierini standard di liquori, 1-3 bicchieri di vino oppure 1-3 bottigliette di birra) e il rischio quindi aumenta rapidamente con l'aumento del consumo di alcool. Questo rischio è dovuto alle molte e diverse cause di morte correlate al consumo eccessivo di alcool, che comprendono morti accidentali, suicidi, cirrosi epatica, pancreatite, alcune forme di cancro e cardiomiopatia alcolica^[110-112]. La ridotta mortalità dei bevitori lievi o moderati è dovuta alla loro ridotta mortalità per malattia coronarica, indipendentemente dal tipo di bevanda alcolica^[113-118]. L'assunzione di alcool aumenta i livelli plasmatici del colesterolo HDL, e ciò potrebbe in parte spiegare l'effetto protettivo dell'alcool, ma è stato anche dimostrato che l'alcool ha un effetto antiaggregante piastrinico^[119] e un effetto favorevole sui fattori fibrinolitici^[120]. Tuttavia, la prevalenza di ipertensione e il rischio di ictus emorragico aumentano con l'aumento del consumo di alcool^[121,122]. Inoltre, i forti bevitori, in particolare quelli soggetti a episodi di ubriachezza, hanno un rischio aumentato di morte cardiaca aritmica improvvisa^[123,124]. Dal momento che, a livello di popolazione, gli effetti dell'alcool sulla salute e sulla vita sociale tendono ad abolire i possibili effetti benefici sul rischio di malattia coronarica, è sempre stato difficile sviluppare raccomandazioni sanitarie riguardanti i "limiti di sicurezza" dell'assunzione di alcool. Tuttavia, a livello individuale, laddove non sussistano controindicazioni all'assunzione di alcool, 10-30 g di etanolo al giorno per gli uomini e 10-20 g per le donne possono essere considerati sicuri^[122].

Obesità

Gli studi epidemiologici prospettici condotti sulle popolazioni occidentali hanno dimostrato che la correlazione tra peso corporeo espresso in relazione all'altezza, solitamente in termini di indice di massa corporea (indice di massa corporea=peso [kg]/altezza [m]²), e rischio di mortalità per tutte le cause è a forma di J. I soggetti più magri mostrano un certo eccesso di rischio nei confronti dei soggetti "normali" e di quelli con lieve sovrappeso, ma con l'aumento dell'obesità la mortalità per tutte le cause aumenta, e ciò è largamente attribuibile ad un aumento della mortalità cardiovascolare^[125]. Studi prospettici su soggetti di entrambi i sessi hanno dimostrato che il rischio di malattia coronarica inizia già ad aumentare per livelli moderati di aumento di peso e sovrappeso^[126-131]. Il sovrappeso è associato anche ad aumentato rischio di ictus^[130]. L'obesità ha un'influenza sfavorevole su alcuni altri fattori di rischio cardiovascolare, tra cui la pressione arteriosa, il colesterolo LDL, il colesterolo HDL e i trigliceridi, e sulla tolleranza al glucosio; ciò spiega in larga misura il suo effetto sul rischio di malattie cardiovascolari. L'adiposità centrale, con un'aumentata massa adiposa intraaddominale, si associa ad un profilo particolarmente sfavorevole di questi fattori di rischio nonché ad insulino-resistenza^[132]. Studi epidemiologici prospettici hanno dimostrato che l'adiposità centrale, valutata mediante stima del rapporto vita-fianchi, si associa più fortemente al rischio di malattia coronarica e di altre malattie cardiovascolari rispetto all'adiposità generale, valutata mediante l'indice di massa corporea^[125,127,133,134]. A causa degli effetti sfavorevoli dell'obesità sugli altri fattori di rischio, e anche a causa dei suoi sfavorevoli effetti emodinamici, la riduzione del peso è importante nei pazienti obesi con malattia coronarica e nei soggetti sani obesi con elevati livelli di fattori di rischio correlati all'obesità.

Sedentarietà

Studi epidemiologici prospettici hanno dimostrato che uno stile di vita sedentario si associa ad un effetto avverso sul rischio di mortalità per tutte le cause e per malattie cardiovascolari e ad un aumentato rischio di malattia coronarica^[135-146]. Anche una modesta modificazione dello stile di vita, con l'adozione di un'attività fisica moderata da parte dei soggetti di mezza età o anche di età avanzata, può avere un effetto benefico sulla mortalità sia cardiovascolare che non cardiovascolare nonché sul rischio di eventi coronarici non fatali^[136,137,140]. Ciò può essere in parte mediato dalla correlazione tra il livello di attività fisica abituale e gli altri determinanti del rischio di malattia coronarica^[147]. Un elevato livello di attività fisica abituale aiuta nella prevenzione del sovrappeso e nella riduzione del peso, e si associa a minori livelli plasmatici di colesterolo LDL e trigliceridi, a livelli plasmatici maggiori di colesterolo HDL e a minori livelli di pressione arteriosa. Mantenere un'attività fisica regolare e una buona salute fisica può anche avere un effetto protettivo diretto contro le malattie cardiovascolari indipendente da altri fattori di rischio. È stato osservato che l'esercizio regolare protegge contro i rischi di un esercizio massimale in grado di precipitare un infarto miocardico^[148,149]. Meta-analisi degli studi randomizzati sulla riabilitazione cardiaca nei pazienti dopo infarto miocardico acuto, che comprende un programma di

esercizi come parte di uno schema multifattoriale, hanno dimostrato che tale riabilitazione può condurre ad una riduzione del 20-25% della mortalità globale e cardiovascolare^[150,151]. Sebbene ciò confermi l'effetto benefico dell'esercizio aerobico, le modificazioni dell'attività fisica in questi programmi possono essersi verificate in associazione ad altre modificazioni dello stile di vita quali cessazione dell'abitudine al fumo e adozione di una dieta sana. Gli effetti benefici non possono pertanto essere necessariamente attribuiti al solo esercizio fisico.

Fattori psicosociali

I fattori psicosociali vengono visti sia come fattori stressanti ambientali che come caratteristiche individuali della personalità o reazioni psicologiche allo stress. L'esposizione a fattori stressanti può essere sia di carattere acuto, improvviso, sia di carattere cronico (p.es., l'esposizione a condizioni di lavoro stressanti). Un ambiente di lavoro particolarmente stressante è caratterizzato da una pressione elevata in termini sia di domanda che di tempo e da una scarsa libertà di controllo o di decisioni^[15]. Queste caratteristiche vengono spesso rilevate nei lavori di più basso livello, il che può in parte spiegare il gradiente socioeconomico della malattia coronarica. Le risposte comportamentali individuali ad ambienti stressanti comprendono ostilità e depressione, ma anche stili di vita poco sani, quali abitudine al fumo, dieta scarsa e mancanza di attività fisica.

Per visualizzare gli aspetti interattivi dei fattori di rischio psicologici e le correlazioni tra fattori di rischio psicosociali e fattori di rischio standard sono stati sviluppati modelli ipotetici di meccanismi causali^[152]. Quando applicate ai gradienti sociali, queste ipotesi suggeriscono che le condizioni economiche dell'infanzia possono determinare la situazione nell'adulto. Lo stato sociale dell'adulto influenza sia l'ambiente socioeconomico (aspetti micro e macroeconomici sfavorevoli, insufficiente utilizzo delle risorse sanitarie, scadenti reti di protezione sociale e scadenti condizioni di lavoro), sia le reazioni emotive individuali (mancanza di autostima e meccanismi di emulazione, scarso senso di coerenza, disperazione, depressione, ostilità e collera). Queste ultime possono a loro volta riflettersi in stili di vita poco sani (fumo, abitudini dietetiche errate, mancanza di attività fisica e obesità) e perciò influenzare sfavorevolmente la patogenesi delle malattie cardiovascolari^[19].

È stato osservato che gli effetti patogenetici di fattori emotivi quali depressione e ostilità sulla morbilità^[153-155] e sulla mortalità^[156] per malattia coronarica sono in parte indipendenti dai classici fattori di rischio. Oltre ad essere un fattore di rischio primario, la depressione si associa ad una prognosi meno favorevole dopo infarto miocardico^[157]. I fattori di rischio di malattia coronarica non forniscono una spiegazione completa per gli effetti dei fattori psicosociali su tale patologia. Per esempio, la correlazione tra ostilità e mortalità per malattia coronarica negli uomini finlandesi non era mediata dalla pressione arteriosa, o dal colesterolo LDL o HDL^[158]. Vengono suggerite altre possibili vie biologiche, attraverso meccanismi neuroendocrini e altri meccanismi stressanti. Per esempio, lo stress lavorativo^[159] e l'isolamento sociale^[160] sono risultati associati a un profilo emostatico a rischio elevato. Anche uno squilibrio del sistema nervoso autonomo, sotto forma di una ridotta variabilità della frequenza cardiaca o di una frequenza cardiaca cronicamente elevata, risulta associato all'isolamento sociale, alla depressione^[161,162] e alla collera^[163]. È importante sottolineare che questi fattori psico-sociali spesso coincidono e pertanto possono avere effetti moltiplicativi. Per esempio, alcuni studi hanno dimostrato che gli effetti dello stress psicosociale sulla morbilità e sulla mortalità per malattia coronarica sono aumentati quando interagiscono con uno stato socioeconomico scadente. Tali correlazioni tra fattori psicosociali e malattia coronarica hanno importanti implicazioni per il trattamento, dato che trattare la persona o il paziente in toto può significare influenzare l'ambiente sociale, la situazione lavorativa e le reazioni emotive individuali, nonché lo stile di vita e le abitudini sanitarie. Un approccio efficace a questi aspetti della salute può potenziare gli effetti e quindi aumentare l'efficacia del trattamento dei fattori di rischio. Ciò può spiegare i risultati relativamente promettenti dei programmi globali di modificazione comportamentale^[165]. Dal momento che questi studi erano per definizione multifattoriali e comprendevano modificazioni dello stile di vita, quali dieta, fumo ed esercizio, non è possibile isolare gli effetti di specifiche modificazioni comportamentali. Ciò potrebbe non essere neppure appropriato da un punto di vista della prevenzione, dato che i programmi di trattamento psicosociale e comportamentale possono potenziare gli effetti degli interventi standard sullo stile di vita^[166,167].

Pressione arteriosa

L'importanza di valori pressori elevati come fattore di rischio di malattia coronarica, scompenso cardiaco, malattia cerebrovascolare e insufficienza renale, sia nell'uomo che nella donna, è stata dimostrata in moltissimi studi epidemiologici^[168-171]. È stato anche dimostrato che, nei confronti dei soggetti normotesi, quelli con una pressione arteriosa elevata presentano più spesso ulteriori fattori di rischio cardiovascolare (diabete, insulino-resistenza, dislipidemia etc.)^[57] e, presi nell'insieme, questi rendono il rischio cardiovascolare globale sproporzionatamente elevato^[58,170]. In studi randomizzati e controllati sono stati valutati interventi sullo stile di vita volti a ridurre valori pressori lievemente elevati^[172-180]. Tali studi hanno utilizzato diversi interventi comprendenti la riduzione dell'apporto di sodio con la dieta, la correzione del sovrappeso, la riduzione dell'assunzione di alcool, l'utilizzo di diete basate su oli di pesce, l'aumento dell'attività fisica e la cessazione dell'abitudine al fumo. La pressione arteriosa può essere ridotta con questi interventi, nel contesto di uno studio clinico, e la riduzione può essere mantenuta^[181]. Inoltre, queste modificazioni dello stile di vita possono ridurre anche il numero e le dosi dei farmaci antipertensivi necessari per il controllo della pressione arteriosa e possono far sì che alcuni pazienti in cui tali farmaci erano stati sospesi non richiedano la reintroduzione del trattamento farmacologico. Le dimensioni degli studi, tuttavia, erano troppo ridotte e la loro durata troppo breve per dimostrare gli effetti delle modificazioni dello stile di vita sulla morbilità e sulla mortalità cardiovascolare.

Alcuni ampi studi randomizzati controllati hanno dimostrato in modo convincente che la riduzione della pressione arteriosa mediante farmaci riduce la morbilità e la mortalità cardiovascolare. Una meta-analisi di questi studi comprendente oltre 40.000 soggetti^[182,183] ha dimostrato che, in un periodo medio di 5 anni, una differenza della pressione arteriosa diastolica media di 5-6 mmHg tra gruppo di controllo e gruppo di trattamento riduceva il rischio di ictus di circa il 40%. Questo dato è solo lievemente inferiore rispetto all'aumento dell'ictus fatale e non fatale osservato negli studi epidemiologici in presenza di un aumento protratto della pressione

arteriosa diastolica di 5-6 mmHg. Un'altra meta-analisi, comprendente circa 14.000 soggetti^[184], ha dimostrato che la riduzione della pressione arteriosa riduce lo sviluppo di scompenso cardiaco di circa il 50%. Questo approccio meta-analitico ha però dimostrato anche^[182] che la riduzione del rischio di malattia coronaria (eventi fatali o non fatali) a fronte di una riduzione per 5 anni della pressione arteriosa diastolica di 5-6 mmHg è di circa il 15%, dato che è nettamente inferiore rispetto al 20-25% di aumento della malattia coronarica previsto dall'epidemiologia per una differenza protratta di 5-6 mmHg della pressione arteriosa diastolica.

Di conseguenza, il trattamento antipertensivo conduce ad una sostanziale riduzione dell'aumentato rischio di ictus e di scompenso cardiaco associato all'ipertensione. Tuttavia, riduce in modo solo incompleto il rischio di malattia coronarica. Le ragioni di ciò non sono chiare, sebbene possano essere probabilmente fornite le seguenti spiegazioni^[185]: (1) attenzione non completa nei confronti della pressione arteriosa sistolica e nel raggiungimento del suo controllo, dato che la pressione arteriosa sistolica è eguale — o forse più importante — di quella diastolica come fattore di rischio cardiovascolare^[186]; (2) effetti indesiderati dei diuretici^[187] e dei β -bloccanti (cioè i farmaci più spesso impiegati negli studi con farmaci antipertensivi) sui lipidi plasmatici, sull'insulino-resistenza e sullo sviluppo di diabete; (3) incapacità di ottenere riduzioni pressorie sino a valori <140/90 mmHg (sistolica/diastolica) nonostante la correlazione continua che vi è tra malattia coronarica (e altre malattie cardiovascolari) e livelli di pressione arteriosa pure ben all'interno dei range della normalità^[188] e, infine, (4) incapacità degli studi di relativamente breve durata di quantificare del tutto i benefici del trattamento antipertensivo, che possono necessitare di decenni per divenire manifesti^[189].

Quest'ultima possibilità ha ricevuto conferma dai recenti dati dello studio di Framingham, in cui un gruppo di pazienti ipertesi trattati per due decenni è stato confrontato con un gruppo non trattato. Nei pazienti trattati, il rischio assoluto di mortalità cardiovascolare era ridotto del 60%, con una riduzione della mortalità per tutte le cause del 30%^[190]. L'ipertensione è anche un fattore di rischio maggiore nell'anziano^[168,169,186]. Alcuni studi randomizzati controllati hanno dimostrato che il trattamento farmacologico antipertensivo è chiaramente benefico^[191-195] e che questo beneficio si estende ai pazienti sino agli 80 anni d'età^[191,193]. Questi studi hanno anche dimostrato che nell'ipertensione sistolica isolata, cioè una forma di ipertensione assai comune nella popolazione anziana^[196] che aumenta marcatamente il rischio cardiovascolare^[197], la riduzione della pressione arteriosa mediante farmaci conduce ad una netta riduzione del numero di eventi cardiovascolari fatali e non fatali^[198,199]. Le complicanze cardiovascolari ridotte dal trattamento farmacologico sono l'ictus, lo scompenso cardiaco e la malattia coronarica, con una riduzione della mortalità per tutte le cause sia negli studi singoli^[191] che in una meta-analisi^[195].

Non è ancora del tutto chiaro se il trattamento antipertensivo sia benefico nei soggetti ipertesi oltre gli 80 anni d'età. Dopo infarto miocardico, l'aumento della pressione arteriosa si associa ad un aumentato rischio di reinfarto e di morte^[200-202]. In queste circostanze non sono stati ancora condotti studi randomizzati controllati circa l'effetto del trattamento antipertensivo. Tuttavia, alcune classi di farmaci antipertensivi β -bloccanti, ACE-inibitori e calcio antagonisti, ma non della classe delle diidropiridine) che riducono la pressione arteriosa diastolica di pochi mmHg hanno mostrato una cardioprotezione secondaria quando somministrati a pazienti reduci da infarto miocardico^[203-205]. Tale evidenza supporta la pratica clinica abituale di utilizzare il trattamento antipertensivo nei pazienti ipertesi con malattia coronarica diagnosticata. Il trattamento dovrebbe essere somministrato in accordo con le linee guida usate nella prevenzione primaria, ma la pressione arteriosa dovrebbe essere ridotta lentamente e cautamente, dato che la necrosi miocardica, l'aterosclerosi coronarica e l'ipertrofia cardiaca (dovuta all'ipertensione) possono rendere l'autoregolazione coronarica meno efficace nel preservare la per fusione d'organo quando la pressione arteriosa viene ridotta^[206].

Lipidi plasmatici

Nel plasma, i lipidi quali il colesterolo e i trigliceridi sono legati a diverse proteine a formare le lipoproteine. La misura in cui le lipoproteine provocano aterosclerosi dipende, in parte, dalle loro dimensioni. Le lipoproteine più piccole, le HDL (lipoproteine ad alta densità), penetrano nella parete arteriosa abbastanza facilmente, ma lasciano anche facilmente la parete stessa e non provocano aterosclerosi. Per contro, le LDL (lipoproteine a bassa densità), le IDL (lipoproteine a densità intermedia) e piccole specie di VLDL (lipoproteine a densità molto bassa) sono di dimensioni sufficientemente ridotte da penetrare nella parete arteriosa e, se vengono modificate chimicamente mediante ossidazione, esse sono facilmente ritenute nella parete stessa ove provocano aterosclerosi. Le lipoproteine più grandi, i chilomicroni e le VLDL più grandi, possiedono dimensioni eccessive per entrare nella parete arteriosa, non essendo pertanto aterogene. Per contro, elevate concentrazioni di queste lipoproteine ricche di trigliceridi possono indurre pancreatite.

Colesterolo LDL

Vi è una forte associazione positiva lineare tra livelli plasmatici di colesterolo totale (o colesterolo LDL) e rischio di eventi coronarici, e tale associazione si mantiene per un vastissimo range di concentrazioni di colesterolo^[207-209]. L'associazione è valida tanto per i soggetti senza malattia coronarica quanto per i pazienti con malattia coronarica già diagnosticata^[210-215], tanto per gli uomini quanto per le donne, ma il livello generale di rischio di malattia coronarica è inferiore nelle donne. L'associazione viene considerevolmente modificata da altri fattori di rischio. Un ridotto colesterolo HDL^[216-219] e fattori di rischio non lipidici quali abitudine al fumo, ipertensione e diabete aggravano sostanzialmente l'effetto del colesterolo LDL^[220], specie quando il colesterolo totale e il colesterolo LDL sono solo modestamente elevati, rispettivamente pari a 5,0-6,5 mmoli/l (190-250 mg/dl) e a 3,0-4,5 mmoli/l (115-175 mg/dl). Nei pazienti con una forma piuttosto comune di ipercolesterolemia, l'ipercolesterolemia familiare eterozigote, il colesterolo LDL può essere molto elevato (7-10 mmoli/l, 270-390 mg/dl), mentre nella rara forma omozigote esso si mostra estremamente elevato (12-20 mmoli/l, 465-775mg/dl). A queste concentrazioni, il colesterolo LDL provoca malattia coronarica precoce anche in assenza di altri fattori di rischio. I risultati degli studi epidemiologici nonché gli studi con end point clinici o angiografici confermano l'importanza delle LDL come causa di aterosclerosi. La riduzione del colesterolo LDL deve pertanto essere un imperativo categorico nella prevenzione primaria e secondaria della malattia coronarica. Questo punto di vista è stato fortemente sottolineato nelle precedenti linee guida europee^[20,221-223] e in particolare dal National Cholesterol Education Program negli USA^[224], ed è al centro delle raccomandazioni di questo attuale documento.

Trigliceridi

Anche l'ipertrigliceridemia si associa al rischio di malattia coronarica, ma l'associazione non è così forte come per le LDL e la correlazione fra trigliceridi e aterosclerosi è stata fonte di confusione per i clinici. La confusione deriva in parte da un'estrapolazione ipersemplificata dei dati epidemiologici con trasferimento in ambito clinico. All'analisi univariata nella maggior parte degli studi prospettici concentrazioni di trigliceridi sino a 5 mmoli/l (circa 450 mg/dl) sono predittive di rischio di malattia coronarica, e questa relazione è per certi versi maggiore nelle donne e nei soggetti giovani. Tuttavia, quando viene effettuata una correzione statistica per gli effetti degli altri fattori di rischio, colesterolo HDL in particolare, l'effetto indipendente dei trigliceridi plasmatici diviene più debole o scompare^[225-227].

Ciò è largamente dovuto a differenze nel metabolismo delle HDL e delle VLDL. Le VLDL sono normalmente legate alla maggior parte dei trigliceridi plasmatici, e queste lipoproteine sono metabolizzate molto velocemente. L'emivita delle VLDL è di meno di un'ora. Le HDL sono metabolizzate assai più lentamente e la loro emivita è di alcuni giorni. Ciononostante, le VLDL e le HDL sono strettamente legate dal punto di vista metabolico e le concentrazioni di colesterolo HDL sono solitamente basse quando le concentrazioni di trigliceridi (VLDL) sono elevate. Il colesterolo HDL diviene perciò un indicatore inverso di quanto sta accadendo con il metabolismo delle VLDL (trigliceridi). Le HDL sono state per questo giustamente denominate "la scatola nera" del metabolismo dei trigliceridi. In ambito clinico, analogamente all'emoglobina glicosilata che viene impiegata per indicare se le concentrazioni di glucosio erano normali nei giorni e nelle settimane precedenti alla misurazione, il dosaggio del colesterolo HDL può essere utilizzato come indicatore a lungo termine di disturbi del metabolismo dei trigliceridi. Un'altra ragione di confusione circa il ruolo dei trigliceridi nella malattia coronarica è dovuta al fatto che solo parte dei trigliceridi plasmatici è correlata all'aterosclerosi. Le lipoproteine più ricche di trigliceridi sono i chilomicroni, sintetizzati dalla mucosa dell'intestino tenue, e le VLDL, sintetizzate a livello epatico. Anche le LDL e le HDL contengono una piccola quota di trigliceridi. Un'ipertrigliceridemia grave può essere dovuta ai chilomicroni e a forme grandi di VLDL. Tali lipoproteine possono indurre pancreatite, ma non sono aterogene, dato che sono particelle troppo grandi per penetrare nella parete arteriosa^[228]. Per contro, le VLDL piccole, le lipoproteine a densità intermedia (IDL) e le LDL sono aterogene. L'ipertrigliceridemia dovuta a elevate concentrazioni plasmatiche di VLDL piccole e di IDL identifica quindi un soggetto a rischio di malattia coronarica. L'iperlipidemia familiare combinata è una dislipidemia genetica piuttosto comune che si esprime in circa la metà dei membri delle famiglie affette. Anche in uno stesso soggetto il fenotipo può variare nel tempo, manifestandosi sotto forma di una qualsiasi combinazione di ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia e basso colesterolo HDL, ed essa esemplifica l'importanza di questa combinazione di alterazioni lipidiche, dato che il rischio di malattia coronarica è marcatamente aumentato in questi pazienti^[229,230]. A livello di popolazione, recenti meta-analisi^[231] e studi epidemiologici^[226,227,232] hanno più chiaramente identificato l'ipertrigliceridemia come un fattore di rischio di malattia coronarica. Alcuni studi hanno recentemente dimostrato l'importanza di ridurre le concentrazioni sieriche delle VLDL, come evidenziato dallo studio angiografico BECAIT^[233]. Il colesterolo LDL era immutato e il beneficio clinico-angiografico sembrava essere correlato alle riduzioni delle VLDL e del fibrinogeno, oltre che all'aumento delle HDL.

Colesterolo HDL

Esiste anche una forte associazione inversa tra HDL plasmatiche e rischio di malattia coronarica^[216-219]. Tale associazione è stata dimostrata in entrambi i sessi, in soggetti asintomatici e in pazienti con malattia coronarica: quanto minore è la concentrazione di HDL, tanto maggiore è il rischio di malattia coronarica. In che modo le HDL siano correlate alla malattia coronarica non è ancora del tutto chiaro. Come già descritto, le concentrazioni di HDL tendono ad essere basse quando le concentrazioni di trigliceridi sono elevate, e il colesterolo HDL può essere in larga parte una misura reciproca delle lipoproteine aterogene quali le VLDL. È anche possibile, tuttavia, che le HDL abbiano un'azione protettiva diretta sulla parete arteriosa, mediante trasporto del colesterolo dalla parete arteriosa al fegato, o mediante inibizione dell'ossidazione delle LDL. Una terza possibilità è che le basse concentrazioni plasmatiche di HDL possano identificare soggetti con uno stile di vita "aterogeno", dato che il colesterolo HDL viene ridotto dal fumo, dall'obesità e dalla sedentarietà^[234,235]. Il gemfibrozil è un fibrato che aumenta il colesterolo HDL, riduce moderatamente il colesterolo LDL e riduce marcatamente i trigliceridi. Il gemfibrozil è stato utilizzato nell'Helsinki Heart Study^[236,235], che ha suggerito che un effetto benefico sugli eventi coronarici potesse essere dovuto, almeno in parte, all'aumento del colesterolo HDL. La stessa osservazione è stata fatta nello studio angiografico LOCAT^[238] recentemente pubblicato. Studi epidemiologici hanno evidenziato che una combinazione di trigliceridi plasmatici >2 mmoli/l (180 mg/dl) e di colesterolo HDL <1 mmole/l (40 mg/dl) è predittiva di un rischio elevato di malattia coronarica, specie se si è anche in presenza di un rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL >5^[239].

Altri fattori lipidici

Apolipoproteina B. L'apolipoproteina B è la principale proteina presente nelle LDL, nelle IDL, nelle VLDL e nei chilomicroni. Dal momento che questi ultimi non sono presenti nel plasma a digiuno, quasi tutta l'apolipoproteina B è contenuta in lipoproteine aterogene. Vi è solo una molecola di apolipoproteina B per particella lipoproteica. L'apolipoproteina B costituisce pertanto una misura del numero di particelle lipoproteiche aterogene nel plasma ed è un buon indicatore del rischio di aterosclerosi^[240].

Lipoproteina(a). Le concentrazioni plasmatiche di lipoproteina(a) (Lp[a]) sono molto resistenti alle modificazioni, ma livelli elevati di Lp(a) identificano soggetti ad aumentato rischio di malattia coronarica^[226,241]. Tali soggetti sono pertanto meritevoli di grande attenzione in rapporto ai fattori di rischio modificabili, specie le elevate concentrazioni di colesterolo LDL.

Lipoproteine e rischio di malattia coronarica

In generale, un aumento del 10% del colesterolo LDL si associa ad un aumento del rischio di malattia coronarica di circa il 20%^[220]. Ci si attenderebbe quindi che una riduzione del colesterolo LDL del 10% portasse ad una riduzione del rischio di malattia coronarica di circa il 20%, e ciò si è in effetti verificato negli studi clinici di prevenzione primaria e secondaria^[231,214,242]. Inoltre, le meta-analisi indicano che i maggiori benefici della riduzione del colesterolo si ottengono nei soggetti con le più elevate concentrazioni di colesterolo^[243] e con il più elevato profilo di rischio^[244]. Sia gli studi angiografici che quelli con end point clinici hanno dimostrato i benefici clinici della riduzione del colesterolo. In oltre 20 studi, sono state eseguite coronarografie in circa 6000 pazienti prima e dopo riduzione del colesterolo mediante dieta, farmaci o chirurgia. I risultati dei primi studi angiografici^[245] sono stati confermati

dagli studi successivi^[233,238,246-253]. Con la sola eccezione del più piccolo di questi studi^[247], essi hanno tutti dimostrato, mediante l'uno o l'altro tipo di misurazione, che la riduzione del colesterolo può inibire in modo significativo l'ulteriore progressione della malattia coronarica e, in alcuni casi, può indurre la regressione delle lesioni già presenti. L'effetto benefico sulle variabili angiografiche è stato in tutti i casi molto modesto, ed era perciò da sottolineare che gli eventi clinici quali l'infarto miocardico erano sostanzialmente e significativamente ridotti in alcuni di questi studi^[233,245,249,250]. Vi sono almeno due spiegazioni possibili per questi risultati. La più accreditata è che la riduzione del colesterolo, nonostante un effetto molto limitato sulle dimensioni luminali, stabilizza la placca aterosclerotica in modo tale che abbia una minore tendenza alla rottura e quindi all'occlusione con successivo infarto miocardico. L'altra è che il trattamento ipocolesterolemizzante possa influenzare la funzione endoteliale, cosicché il vaso abbia una minore tendenza alla costrizione (spasmo). Indipendentemente dal meccanismo, i risultati degli studi angiografici sono del tutto in accordo con quelli dei principali trial clinici. Quando è stata pubblicata la prima versione di queste raccomandazioni, alcuni studi clinici avevano già dimostrato che la riduzione del colesterolo era in grado di prevenire la malattia coronarica e le sue recidive. Rimanevano ancora dubbi circa l'effetto globale di un simile intervento. Un problema era costituito dal fatto che uno dei primi e più importanti studi di riduzione del colesterolo mediante clofibrato aveva dimostrato un aumento della mortalità non cardiovascolare nel gruppo trattato^[254]. Un altro problema era costituito dagli studi epidemiologici prospettici, che avevano dimostrato che la correlazione tra colesterolo totale plasmatico e mortalità per tutte le cause è a forma di J. Per concentrazioni plasmatiche elevate di colesterolo, la mortalità è elevata a causa di un eccesso di mortalità cardiovascolare. Al capo opposto della distribuzione dei valori di colesterolo, tuttavia, vi è pure un eccesso di mortalità, ma non cardiovascolare, comprendente mortalità dovuta a cancro, ictus emorragico, traumi o morti violente, malattie respiratorie e gastrointestinali^[208,220,255,256]. È difficile valutare se queste malattie provochino una caduta del colesterolo o se, viceversa, il basso colesterolo provochi in un certo senso queste malattie, ma i dati epidemiologici suggeriscono che sia più consistente la prima ipotesi. Inoltre, vi sono meccanismi mediante i quali, per esempio, il cancro o la depressione possono ridurre il colesterolo. Ciononostante, è sembrato che questi importanti problemi potessero essere risolti solo mediante studi su larga scala di riduzione efficace del colesterolo; è stato pertanto considerato fondamentale testare specificamente se la riduzione del colesterolo fosse in grado di ridurre non solo gli eventi coronarici, ma anche la mortalità totale^[257]. Lo studio 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)^[47] ha esaminato il problema in modo diretto. Lo studio ha arruolato 4444 soggetti di entrambi i sessi con malattia coronarica e concentrazioni medie di colesterolo sierico di 6,8 mmoli/l (263 mg/dl). L'end point principale era la mortalità totale. Dopo 5,4 anni, la mortalità era pari all'11,5% nel gruppo placebo e all'8,2% nel gruppo simvastatina. In termini relativi, il rischio di morte era stato ridotto del 30% a causa di una riduzione del 42% della mortalità coronarica. Lo studio WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study)^[50] ha arruolato 6595 uomini, il 95% dei quali senza malattia coronarica. Il colesterolo medio era di 7,0 mmoli/l (272 mg/dl). Dopo 4,9 anni di trattamento con placebo o pravastatina, il 7,9% degli uomini del gruppo placebo aveva manifestato un evento coronarico maggiore rispetto al 5,5% di quelli del gruppo pravastatina. Il rischio relativo di un evento coronarico maggiore, l'end point principale dello studio, era stato pertanto ridotto del 31%. La mortalità totale era stata ridotta del 22%. Lo studio CARE (Cholesterol and Recurrent Events Trial)^[48] è stato, come il 4S, uno studio di intervento (prevenzione) secondario su 4159 soggetti di entrambi i sessi con malattia coronarica e colesterolo plasmatico medio di 5,4 mmoli/l (209 mg/dl). Dopo 5 anni di trattamento, la pravastatina ha ridotto gli eventi coronarici fatali e non fatali del 24% ($p=0,002$). In termini assoluti, la riduzione è stata del 3,0% (dal 13,2% al 10,2%). Come il WOSCOPS, anche il CARE non aveva una potenza statistica sufficiente per testare un effetto sulla mortalità totale, che è risultata non significativamente ridotta del 9%. Lo studio AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) ha arruolato 6605 soggetti sani di entrambi i sessi con un colesterolo totale medio di 5,71 mmoli/l (221 mg/dl) e con livelli di colesterolo HDL al di sotto della media (uomini 0,94 mmoli/l [36 mg/dl], donne 1,03 mmoli/l [40 mg/dl])^[51]. Dopo 5,2 anni di trattamento con lovastatina in aggiunta ad una dieta povera di grassi saturi e di colesterolo l'incidenza di eventi coronarici acuti maggiori (infarto miocardico fatale e non fatale, angina instabile o morte cardiaca improvvisa) è risultata ridotta del 37% ($p<0,001$); in termini assoluti dal 10,9% al 6,8%. La mortalità totale non è stata modificata, ma lo studio non era di potenza adeguata per testare un effetto sulla mortalità totale. Nel 4S, nel WOSCOPS e nel CARE, la mortalità non cardiovascolare non è stata modificata, cosicché la riduzione della mortalità totale era attribuibile interamente ad una riduzione della mortalità coronarica. Durante i circa 5 anni di durata degli studi, il trattamento è stato quasi del tutto privo di effetti collaterali e l'incidenza di cancro è risultata analoga nei gruppi placebo e statine (96/89 nel 4S, 106/116 nel WOSCOPS, 161/172 nel CARE e 259/252 nell'AFCAPS/TexCAPS). Un'analisi accurata della sicurezza è stata pubblicata dal 4S^[258]. Questi trial hanno perciò stabilito che un'efficace riduzione del colesterolo, almeno per la durata di questi studi, può ridurre il rischio di malattia coronarica in modo sicuro. L'età massima di inclusione era di 70 anni (4S), 64 anni (WOSCOPS) e 75 anni (CARE e AFCAPS/TexCAPS), e il trattamento è stato benefico tanto nei pazienti anziani quanto in quelli più giovani. Di conseguenza, qualora la loro aspettativa di vita non sia altrimenti limitata da debilità o da altre malattie, i pazienti coronaropatici di età <75-80 anni dovrebbero essere sottoposti a trattamento. Non vi erano donne nel WOSCOPS. Nel 4S le donne costituivano il 19% dei pazienti ed esse hanno presentato benefici dal trattamento analoghi a quelli degli uomini. Nel CARE le donne rappresentavano il 14% della casistica ed esse hanno avuto effetti significativamente superiori dal trattamento rispetto agli uomini. Le donne con malattia coronarica dovrebbero pertanto essere trattate come gli uomini con malattia coronarica, ma il trattamento delle donne senza malattia coronarica non è stato adeguatamente studiato. Una dettagliata analisi degli effetti del trattamento negli anziani e nelle donne è stata pubblicata dal 4S^[269]. Nel CARE, l'ictus era un end point predefinito. In tale studio, la pravastatina ha ridotto significativamente l'ictus del 31% ($p=0,03$). Gli stessi risultati sono stati ottenuti nel 4S e nel WOSCOPS, e le meta-analisi suggeriscono che la terapia con statine riduce in effetti l'ictus questi risultati necessitano di conferma da parte di un ampio studio prospettico. In tutti e tre gli studi, il trattamento ha ridotto la necessità di bypass aortocoronarico e di angioplastica coronarica transluminale percutanea (del 37% nel 4S e nel WOSCOPS, del 27% nel CARE). Gli infarti miocardici e la morbilità cardiaca sono diminuiti, come pure la necessità di ricoveri ospedalieri, chirurgia di bypass aortocoronarico e angioplastica coronarica. Le analisi economiche hanno pertanto indicato vantaggi significativi di questa forma di prevenzione, se essa viene riservata ai soggetti ad alto rischio di sviluppare malattia coronarica^[262] o ai pazienti con malattia coronarica già diagnosticata^[263]. Il costo per anno di vita salvato è stato di 13.995 sterline nel gruppo a rischio massimo del WOSCOPS^[262], e di 5502 sterline nei pazienti con malattia coronarica del 4S^[263]. Costi di questa entità sono generalmente considerati accettabili, ma i costi sono assai sensibili al grado di rischio basale: quanto maggiore è il rischio, tanto minori sono i costi^[264]. Per i pazienti a rischio minore, i costi per anno di vita

salvato saranno molto più elevati e sarà importante identificare i gruppi di pazienti che trarranno il massimo e il minimo beneficio dal trattamento. I pazienti diabetici costituiscono un gruppo a rischio molto elevato, e un'analisi posthoc derivata dal 4S indica che è particolarmente importante ridurre i lipidi nei pazienti con diabete mellito non insulino-dipendente con malattia coronarica^[265]. Sono attesi i risultati di altri due ampi studi di prevenzione secondaria con bezafibrato^[266] e pravastatina^[49]. I report preliminari dello studio di prevenzione secondaria con pravastatina indicano che i risultati saranno in accordo con quelli degli studi già pubblicati sulle statine nella prevenzione secondaria della malattia coronarica^[47,48]. Un report preliminare derivato dallo studio sul bezafibrato indica un'assenza di beneficio globale del trattamento con bezafibrato nella prevenzione secondaria (presentato al XX Congresso dell'European Society of Cardiology). I primi studi clinici di trattamento con i fibrati^[254,267] non hanno condotto neppure essi a risultati confrontabili con quelli ottenuti con altre classi di ipolipemizzanti, in particolare con le statine.

Diabete

Entrambi i principali tipi di diabete mellito, il tipo 1 (insulino-dipendente) e il tipo 2 (non insulino-dipendente), si associano ad un rischio significativamente aumentato di malattia coronarica, malattia cerebrovascolare e malattia vascolare periferica^[268-274]. Il diabete è un fattore di rischio cardiovascolare particolarmente forte nelle donne e riduce marcatamente la protezione relativa del sesso femminile nei confronti della malattia aterosclerotica. L'eccesso di rischio cardiovascolare associato al diabete è solo parzialmente spiegato dall'effetto avverso del diabete sui fattori di rischio cardiovascolare e gran parte di tale eccesso di rischio deve essere causato dagli effetti diretti dell'iperglicemia, o dello stato diabetico in se stesso, attraverso meccanismi non ancora del tutto compresi. Nei pazienti con diabete insulino-dipendente con un buon controllo glicemico, i lipidi plasmatici e la pressione arteriosa rimangono normali. Uno scarso controllo della glicemia e l'insorgenza della nefropatia diabetica si associano ad alterazioni dell'assetto lipidico e ad aumento della pressione arteriosa^[268,274]. L'eccesso di rischio di malattia coronarica e di altre malattie aterosclerotiche nei pazienti con diabete insulino-dipendente diviene manifesto dopo i 30 anni d'età ed è particolarmente elevato nei pazienti con scarso controllo glicemico e/o con nefropatia diabetica^[269]. Il diabete non insulino-dipendente è associato a più profonde alterazioni dei fattori di rischio cardiovascolare rispetto al diabete insulino-dipendente. Anche lo stadio che precede il diabete non insulino-dipendente, in cui il soggetto ha una ridotta tolleranza al glucosio diagnosticata mediante un test orale di tolleranza al glucosio, si associa a caratteristiche dei fattori di rischio tipiche del diabete non insulino-dipendente, vale a dire principalmente aumento dei trigliceridi e riduzione del colesterolo HDL, aumentata prevalenza di ipertensione, obesità di tipo centrale e iperinsulinemia, che riflette insulino-resistenza dei tessuti periferici, in particolare del muscolo scheletrico^[268,270-274]. Questo quadro sfavorevole dei fattori di rischio cardiovascolare, che può durare per molti anni dalla fase di alterata tolleranza al glucosio sino alla progressione verso il diabete, spiega perché molti pazienti, al momento della diagnosi di diabete non insulino-dipendente, hanno già una malattia coronarica clinicamente manifesta o altre malattie aterosclerotiche. L'American Diabetes Association ha recentemente suggerito una revisione dei criteri diagnostici di diabete, e ciò è particolarmente importante per la diagnosi del diabete non insulino-dipendente^[275]. Un report provvisorio di un Gruppo di Consulto dell'OMS^[276] supporta questa revisione, sebbene sia ancora in fase di discussione. Nel 1985, i criteri dell'OMS^[277] per la diagnosi di diabete prevedevano una glicemia a digiuno $\geq 6,7$ mmoli/l (120 mg/dl), corrispondente ad un glucosio plasmatico $\geq 7,8$ mmoli/l (140 mg/dl), ma nei nuovi criteri dell'American Diabetes Association la soglia diagnostica per la glicemia a digiuno è stata ridotta a >6 mmoli/l (110 mg/dl), corrispondente ad un glucosio plasmatico $>7,0$ mmoli/l (126 mg/dl).

L'osservazione secondo cui la retinopatia diabetica ha una maggiore prevalenza al di sopra di questi livelli di glicemia a digiuno è stata la ragione principale per ridurre i valori normali di tale parametro da parte dell'American Diabetes Association. Osservazioni derivate da studi epidemiologici prospettici a lungo termine sull'associazione tra glicemia a digiuno e rischio di mortalità cardiovascolare e per malattia coronarica hanno fornito un ulteriore supporto a questa "revisione verso il basso" dei valori normali di glicemia a digiuno e quindi dei criteri diagnostici di diabete^[278]. Studi epidemiologici prospettici su ampie casistiche di pazienti diabetici hanno dimostrato che il grado di iperglicemia si associa al rischio di malattia coronarica e di altre malattie aterosclerotiche sia nel diabete insulino-dipendente che in quello non insulino-dipendente^[270,279-282]. Lo studio DCCT (Diabetes Complications and Control Trial), che ha dimostrato che un buon controllo della glicemia è importante per la prevenzione delle complicanze diabetiche microvascolari nel diabete insulino-dipendente, ha evidenziato anche una riduzione del 60% degli eventi macrovascolari, sebbene questa riduzione non sia stata statisticamente significativa a causa dell'esiguo numero di tali eventi^[283]. A tutt'oggi non vi è una dimostrazione diretta, derivata dagli studi, dell'effetto del controllo della glicemia sul rischio di malattia coronarica e di altre malattie aterosclerotiche nel diabete non insulino-dipendente. L'United Kingdom Prospective Diabetes Study^[284], un ampio studio multicentrico che ha arruolato circa 5000 pazienti con diabete non insulino-dipendente, sta valutando l'effetto di un migliore controllo della glicemia ottenuto mediante diverse modalità di trattamento (clorpropamide, glibenclamide, insulina e metformina). Questo studio è proseguito per oltre 10 anni e riporterà tra non molto i risultati.

È stato dimostrato che l'iperglicemia dopo infarto miocardico e ictus si associa ad una prognosi sfavorevole^[270,271]. In uno studio scandinavo, oltre 600 pazienti diabetici con infarto miocardico sono stati randomizzati ad un trattamento con insulina con riduzione aggressiva della glicemia o al loro abituale trattamento, sia durante il ricovero ospedaliero sia per 1 anno dopo la dimissione^[285]. La mortalità ad 1 anno è risultata significativamente ridotta – del 25% – nel gruppo trattato con insulina, e questo beneficio è divenuto evidente dopo la fase acuta piuttosto che durante la stessa.

L'analisi dei sottogruppi di pazienti diabetici con infarto miocardico arruolati in ampi studi controllati randomizzati suggerisce che il beneficio del trattamento, ottenuto mediante terapia a lungo termine con farmaci profilattici quali aspirina, β -bloccanti e ACE-inibitori, è simile nei pazienti diabetici e non diabetici^[270,286]. Circa il 20% dei pazienti con malattia coronarica diagnosticata clinicamente presenta diabete^[45], e questa percentuale aumenterà se verranno ampiamente adottati, nella pratica clinica europea, i nuovi criteri diagnostici per il diabete dell'American Diabetes Association. Studi epidemiologici indicano che i fattori di rischio cardiovascolare convenzionali hanno lo stesso impatto nei pazienti diabetici e in quelli non diabetici e, dal momento che i pazienti diabetici sono per ciascun dato livello di fattore di rischio ad un rischio assoluto assai maggiore di eventi cardiovascolari gravi rispetto ai soggetti non diabetici^[287-289], il beneficio atteso dalla riduzione dei fattori di rischio in tali pazienti può essere

particolarmente elevato^[290]. Sebbene non vi siano studi sugli effetti della riduzione della pressione arteriosa nei pazienti diabetici, l'analisi dei sottogruppi di pazienti diabetici arruolati nello studio HDFP (Hypertension Detection and Follow-up Program) e nello studio SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly) ha dimostrato una riduzione del 34-38% della morbilità e della mortalità cardiovascolare nei pazienti diabetici. Ciò suggerisce che la riduzione del rischio relativo ottenuta nei pazienti diabetici è almeno pari a quella ottenuta nei soggetti non diabetici^[291,292]. Lo studio HOT (Hypertension Optimal Treatment) ha dimostrato l'importanza di una riduzione attiva della pressione arteriosa nei pazienti diabetici^[293]. Nel gruppo di trattamento randomizzati a raggiungere una pressione arteriosa diastolica ≤ 80 mmHg, il rischio di eventi cardiovascolari gravi è risultato dimezzato rispetto al gruppo che raggiungeva una pressione arteriosa diastolica ≤ 90 mmHg.

Gli studi che valutano l'effetto della riduzione del colesterolo sul rischio di malattia coronarica e di altre malattie aterosclerotiche nei pazienti diabetici sono in corso di svolgimento ed esaminano tanto la prevenzione primaria quanto quella secondaria. Le analisi dei sottogruppi di pazienti diabetici sono state tuttavia recentemente pubblicate da due ampi studi di prevenzione secondaria che hanno impiegato le statine come farmaci ipocolesterolemizzanti il 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)^[265] e il CARE (Cholesterol and Recurrent Events)^[481]. Nel 4S (colesterolo totale basale 5,5-8,0 mmoli/l [213-310 mg/dl]), il rischio di eventi coronarici maggiori è risultato ridotto del 55% nei pazienti diabetici e del 32% in quelli non diabetici. Nei pazienti coronaropatici con livelli basali minori di colesterolo totale ($< 6,2$ mmoli/l [240 mg/dl]) dello studio CARE, la riduzione relativa degli eventi coronarici maggiori è risultata simile nei pazienti diabetici e non diabetici (25% vs 23%).

Resistenza all'insulina

L'iperinsulinemia e l'insulino-resistenza sono state esaminate sempre più a fondo nel decennio passato come possibili fattori eziologici per la malattia aterosclerotica. Reaven ha sottolineato, nel 1988^[132], che l'iperinsulinemia si associa ad alcuni fattori di rischio cardiovascolare comprendenti elevati trigliceridi plasmatici, ridotto colesterolo HDL, ridotta tolleranza al glucosio, elevata pressione arteriosa e obesità di tipo centrale. I soggetti che mostrano componenti di questo gruppo di fattori di rischio sono caratterizzati da una ridotta sensibilità dei tessuti periferici, in particolare dei muscoli scheletrici, all'azione dell'insulina. Questo insieme di fattori di rischio è conosciuto come sindrome dell'insulino-resistenza o sindrome metabolica^[272]. L'aumento del livello del PAI-1 (inibitore-1 dell'attivatore del plasminogeno) è un'ulteriore e potenzialmente importante componente trombogena di questa sindrome^[294,295]. Non è ancora chiaro se la sindrome dell'insulinoreistenza sia o meno un'entità omogenea, ma è evidente che soggetti con componenti di questa sindrome hanno un aumentato rischio di sviluppare diabete non insulinodipendente e che, anche senza sviluppare diabete, essi hanno un aumentato rischio di malattia coronarica o di altre malattie aterosclerotiche^[296].

Altri fattori

Omocisteina

Un aumento dell'omocisteina plasmatica si associa ad un aumentato rischio di malattia coronarica^[297], sebbene le stime del rischio siano maggiori negli studi trasversali^[297] che negli studi prospettici^[298,299]. Un aumento dell'omocisteina plasmatica totale aumenta sostanzialmente il rischio associato all'abitudine al fumo, all'ipertensione e all'iperlipidemia^[300]. L'acido folico riduce efficacemente l'omocisteina plasmatica totale, ma non è noto se ciò riduca il rischio di malattia coronarica. Questo problema sta per essere esaminato in alcuni studi randomizzati controllati in corso di svolgimento. Oggi si raccomanda una notevole attenzione nei confronti dei fattori di rischio tradizionali nei soggetti con un'aumentata omocisteina plasmatica totale. Anche fattori genetici modulano i livelli di omocisteina plasmatica totale. Il più comune di questi è la variante tremolabile della metilentetraidrofolato-reduttasi^[31]. Un aumento dell'omocisteina plasmatica totale associato a questa mutazione è folatosensibile e forse questa mutazione è un fattore di rischio nei soggetti con deplezione di folati^[302].

Fattori trombogeni

È stato dimostrato, in alcuni studi prospettici, che un elevato livello di fibrinogeno plasmatico è un predittore indipendente di rischio di malattia coronarica^[303-305]. Il fumo, l'esercizio e l'aumento dei trigliceridi plasmatici si associano ad un aumento del fibrinogeno plasmatico^[306], come pure influenze genetiche^[307], in particolare polimorfismi del gene per il fibrinogeno^[308], che sembrano essere associati ad un aumentato rischio di malattia coronarica. Diversi altri fattori che partecipano al processo emocoagulativo sono risultati associati ad aumento del rischio coronarico. I livelli di fattore VII sono predittivi di infarto miocardico in alcuni^[309-310], ma non in tutti^[311] gli studi. È stata osservata un'associazione tra PAI-1 (inibitore-1 dell'attivatore del plasminogeno) e aumentato rischio di recidive di infarto miocardico^[312,313]. Un polimorfismo del gene PAI-1 è risultato associato ad un incremento dei livelli di PAI-1 e ad un aumentato rischio di infarto miocardico negli Svedesi^[314], ma non nei Francesi^[315]. A tutt'oggi, la misurazione di questi fattori non è stata ampiamente utilizzata nella valutazione del rischio. Un aumento dell'aggregazione piastrinica si associa ad un maggior rischio di malattia coronarica clinica^[316-317]. I metodi utilizzati per la valutazione dell'aggregazione piastrinica non sono molto consistenti e non sono adatti per l'uso nella stratificazione del rischio. L'attivazione piastrinica può essere un fattore di rischio di infarto miocardico acuto e si associa ad accelerazione dell'espressione del recettore glicoproteico IIb/IIIa^[318]. L'aspirina si è dimostrata efficace nella prevenzione secondaria dell'infarto miocardico e l'impiego più recente degli antagonisti del recettore glicoproteico IIb/IIIa si è associato a risultati migliori dopo impianto di stent coronarici. Un polimorfismo del gene per il recettore glicoproteico IIb/IIIa è risultato associato ad infarto miocardico acuto in uno studio caso-controllo^[319] e, prospetticamente, a trombosi dello stent coronarico^[320]. Oggi vi è una dimostrazione certa, derivata dagli studi randomizzati e controllati, circa gli effetti benefici dei farmaci antiplastrinici (principalmente aspirina) nella prevenzione degli eventi cardiovascolari (infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o morte vascolare) nei pazienti con malattia coronarica già diagnosticata o con altra malattia aterosclerotica^[321]. Le meta-analisi di questi studi hanno dimostrato che, in tali pazienti, l'impiego di aspirina a un dosaggio compreso tra 75 e 325 mg/die riduce di circa un quarto gli eventi cardiovascolari. Con l'eccezione dei pazienti ipertesi ben controllati in trattamento^[293] e degli uomini a rischio

particolarmente elevato di malattia coronarica^[322], non vi è una dimostrazione certa di un favorevole bilancio rischio-beneficio dell'uso dell'aspirina nella prevenzione primaria della malattia coronarica.

Marker di infiammazione

Studi clinici e sperimentali suggeriscono che i processi infiammatori possono avere un ruolo nella patogenesi dell'aterosclerosi e delle manifestazioni cliniche della malattia aterosclerotica. Lievi aumenti delle concentrazioni plasmatiche di proteina C-reattiva, un marker di infiammazione, misurati con metodiche sensibili, sono predittivi di un aumentato rischio di eventi coronarici nei pazienti con angina pectoris stabile e instabile^[323]. Studi epidemiologici prospettici su soggetti inizialmente asintomatici hanno dimostrato un'associazione tra livelli elevati di proteina C-reattiva e rischio di eventi coronarici^[324-328], ictus^[325] e malattia vascolare periferica^[329], indipendentemente dai tradizionali fattori di rischio. È stato suggerito che le citochine, l'interleuchina-6 e il fattore di necrosi tumorale α , che regolano la proteina C-reattiva, possano essere i mediatori dell'associazione tra altri marker di laboratorio di infiammazione, quali aumento dei leucociti e ridotta albumina plasmatica, e rischio di malattia coronarica^[330]. L'associazione tra fibrinogeno plasmatico elevato e rischio di malattia coronarica può anche in parte riflettere un processo infiammatorio in divenire, dato che il fibrinogeno è un reagente delle fasi acute^[331]. È stata anche dimostrata un'associazione tra elevati livelli plasmatici della molecola di adesione intercellulare ICAM-1 e rischio di malattia coronarica, e ciò suggerisce che i mediatori cellulari dell'infiammazione hanno un ruolo nell'aterogenesi^[332]. Tuttavia, il possibile ruolo dei marker dell'infiammazione nella valutazione clinica del rischio cardiovascolare deve ancora essere stabilito da ricerche future. Vi è stato molto interesse sul possibile ruolo di infezioni croniche causate da microrganismi specifici quali la *Chlamydia pneumoniae*, l'*Helicobacter pylori* e il citomegalovirus, principalmente sulla base di studi su anticorpi nei confronti di questi microrganismi, nella patogenesi dell'aterosclerosi e nel precipitare le manifestazioni cliniche della malattia coronarica e di altre malattie aterosclerotiche. Tuttavia, i risultati degli studi clinici ed epidemiologici su questo tema sono ancora controversi e difficili da interpretare. La dimostrazione di un'associazione tra *C. pneumoniae* e malattia coronarica è per certi versi più forte rispetto a quella osservata per l'*H. pylori* e per il citomegalovirus^[333]. Particelle di *C. pneumoniae* sono state rilevate in campioni derivati da aterectomia coronarica, e non nelle coronarie normali^[334], ma la sequenza dell'infezione e dello sviluppo delle lesioni aterosclerotiche rimane ancora incerta. Due piccoli studi preliminari di trattamento antibiotico teso all'eradicazione della *C. pneumoniae*^[335,336] hanno riportato risultati positivi e hanno condotto alla pianificazione di ulteriori studi.

Contraccettivi ormonali steroidei e terapia ormonale sostitutiva

Gli studi condotti dopo l'ampia introduzione dell'uso dei contraccettivi ormonali steroidei hanno dimostrato che il loro impiego si associa ad un incremento di 2-3 volte del rischio di malattia coronarica e che tale aumentato rischio diviene particolarmente evidente nelle fumatrici oltre i 35 anni d'età^[337,338]. L'elevato dosaggio di estrogeni utilizzato nelle prime formulazioni di contraccettivi ormonali può essere stato responsabile per questo aumentato rischio e le dosi minori non sembrano avere il medesimo effetto, sebbene non vi sia ancora la prova finale di ciò. Pertanto, è ancora prudente invitare a smettere di fumare le pazienti che fanno uso di contraccettivi ormonali steroidei. L'impiego di tali farmaci nelle pazienti con iperlipidemia, ipertensione o diabete necessita di un'attenta considerazione e di controlli periodici, dato che i contraccettivi ormonali steroidei possono interagire con questi fattori di rischio. Un recente report di un Gruppo Scientifico dell'OMS^[339] conferma queste osservazioni. Esso sottolinea come l'incidenza e i tassi di mortalità per tutte le malattie cardiovascolari (ictus, infarto miocardico acuto e malattia tromboembolica venosa) siano molto bassi nelle donne in età riproduttiva. Qualsiasi aumento dell'incidenza di mortalità attribuibile all'impiego di contraccettivi orali è quindi assai piccolo se le donne che ne fanno uso non fumano.

È noto che la menopausa precoce (prima dei 45 anni d'età), sia essa secondaria ad ovariectomia o ad insorgenza spontanea, conduce ad un aumento del rischio di malattia coronarica^[340-342] e che tale rischio può essere attenuato dalla terapia ormonale sostitutiva. Recentemente si è sviluppata una controversia circa il possibile ruolo della terapia ormonale sostitutiva, dopo una menopausa normale, nella riduzione dell'aumento del rischio coronarico correlato all'età. Studi epidemiologici osservazionali hanno dimostrato un minor rischio di malattia coronarica nelle donne trattate con terapia ormonale sostitutiva con estrogeni rispetto alle donne non trattate^[343-345]. Sebbene siano stati fatti tentativi di correzione per i fattori potenzialmente confondenti, nelle analisi dei dati di questi studi non può essere esclusa la possibilità che le donne trattate con terapia ormonale sostitutiva fossero particolarmente consapevoli e preoccupate della propria salute. La terapia sostitutiva con estrogeni ha evidenziato effetti benefici sull'assetto lipidico delle donne in postmenopausa, con un aumento del colesterolo HDL e una riduzione del colesterolo LDL^[346-349].

Poiché la somministrazione dei soli estrogeni alle donne in postmenopausa si associa ad un certo incremento del rischio di cancro endometriale^[350,351], è stata raccomandata l'aggiunta di progesterone alla terapia ormonale sostitutiva. È stata inoltre sostenuta la possibilità di un aumento del rischio di cancro della mammella durante terapia ormonale sostitutiva a lungo termine^[352-354]. Per rispondere a tutti questi problemi ancora aperti sui benefici e sui rischi della terapia ormonale sostitutiva postmenopausale, sono oggi in corso di svolgimento studi randomizzati e controllati su larga scala.

Aspetti genetici

L'informazione genetica può essere suddivisa in tre categorie: informazione sull'anamnesi familiare, informazione sui fenotipi e informazione sui genotipi. Questi tre tipi di informazione possono essere utili per identificare pazienti ad alto rischio di sviluppare malattia coronarica; mentre le informazioni sui fenotipi e sui genotipi possono essere utili nel guidare l'approccio terapeutico.

Anamnesi familiare

L'importanza di un'anamnesi familiare di malattia coronarica come fattore di rischio coronarico è stata dimostrata in molti studi. Un esempio classico è fornito dal follow-up a lungo termine di oltre 20.000 gemelli in Svezia^[355]. In questo studio, il rischio relativo di morte per malattia coronarica negli uomini, a seconda dell'età alla quale il loro gemello era morto per malattia coronarica, si riduceva da otto nei monozigoti e quattro nei dizigoti nella fascia d'età compresa fra 36 e 55 anni, a quattro nei monozigoti e due

nei dizigoti nella fascia d'età compresa fra 66 e 75 anni. Ciò suggerisce che l'influenza della genetica si riduce con l'avanzare dell'età. Tuttavia, come conseguenza dell'aumentata incidenza della malattia coronarica con l'età, a livello di popolazione il rischio di malattia coronarica attribuibile alla genetica è risultato massimale nella fascia d'età compresa fra 55 e 75 anni. Un'anamnesi familiare dettagliata di malattia coronarica o di altre malattie aterosclerotiche dovrebbe far parte della valutazione di tutti i pazienti con malattia coronarica e dell'identificazione dei soggetti ad alto rischio. Il rischio di malattia coronarica aumenta (i) quando un soggetto è parente stretto di un membro della famiglia che ha sviluppato malattia coronarica. Un'anamnesi positiva per malattia coronarica nei parenti di primo grado (genitori, fratelli o sorelle, o figli) è più importante di un'anamnesi analoga nei parenti di secondo grado (nonni, zii) o di terzo grado (cugini); (ii) se la percentuale di membri della famiglia con malattia coronarica aumenta; e, infine, (iii) man mano che l'età alla quale i membri della famiglia manifestano malattia coronarica è minore. Uno screening dei fattori di rischio dovrebbe essere eseguito nei parenti di primo grado di tutti i pazienti che hanno sviluppato malattia coronarica precoce, cioè prima dei 55 anni per l'uomo e prima dei 65 anni per la donna. Un'anamnesi familiare di malattia coronarica precoce dovrebbe essere sempre tenuta in considerazione nella valutazione del rischio di sviluppare la malattia in un soggetto sano. Pertanto, i membri di famiglie in cui la malattia coronarica abbia una prevalenza particolarmente elevata andrebbero consigliati a modificare favorevolmente il loro stile di vita ed essi andrebbero sottoposti, se ritenuto opportuno, a trattamento dei fattori di rischio.

Fenotipi

Alcuni tratti misurabili (fenotipi) possono essere determinati geneticamente in modo molto forte. Questo è il caso, per esempio, della lipoproteina (a) plasmatica, un fattore che si associa al rischio di malattia coronarica. La variabilità del gene per l'apolipoproteina (a) rende conto del 90% della variabilità della lipoproteina (a) plasmatica nelle popolazioni normali. L'ereditarietà del colesterolo LDL plasmatico è minore (circa il 50%) e inoltre non può essere spiegata attraverso il polimorfismo di un singolo gene. Ciononostante, livelli molto elevati di colesterolo (solitamente >8,0 mmol/l [>300 mg/dl]) spesso caratterizzano l'ipercolesterolemia familiare, un disordine monogenico causato da mutazioni del gene per il recettore delle LDL. La frequenza di questo disordine, pari a circa 1/500 nella maggior parte delle popolazioni, può essere molto maggiore in alcune popolazioni recentemente aumentate numericamente (Canadesi francesi, Africani) come conseguenza del cosiddetto "effetto del fondatore".

L'ipercolesterolemia familiare si associa ad un rischio assai elevato di malattia coronarica e può rendere conto anche del 2% della malattia coronarica che insorge prima dei 60 anni d'età nella maggior parte dei Paesi industrializzati. L'apolipoproteina B difettiva familiare, provocata da mutazioni dell'apolipoproteina B, ha anch'essa una frequenza di 1/500 e provoca un quadro clinico simile, ma meno grave. La presenza di ipercolesterolemia in un soggetto, in particolare se vi è un'anamnesi familiare di malattia coronarica precoce, dovrebbe condurre ad uno screening sistematico dei parenti stretti. I test di genetica molecolare possono essere utili nella valutazione di queste famiglie. Oggi è possibile dimostrare una mutazione del gene per il recettore delle LDL, o del gene per l'apolipoproteina B, ma si tratta di un campo estremamente specialistico. Questi servizi superspecialistici sono disponibili in alcuni Paesi europei, ma ciascun Paese dovrebbe avere il suo programma per lo screening genetico dell'ipercolesterolemia familiare, dato che lo spettro delle mutazioni varia da Paese a Paese. L'osservazione clinica di un tratto anormale in un soggetto, che sia noto per aumentare il rischio di malattia coronarica e che non possa essere spiegato, dovrebbe essere sistematicamente ricercato nei parenti di primo grado. Tali tratti potrebbero essere per esempio un'ipertrigliceridemia, elevati livelli plasmatici di lipoproteina (a) o un basso livello di colesterolo HDL. La fisiopatologia della malattia coronarica è caratterizzata da un insieme di processi cronici - principalmente dislipidemia, ipertensione, disfunzione endoteliale, diabete, ipertrofia cardiaca e vascolare, aterosclerosi - e da eventi acuti quali rottura di placca, trombosi e vasocostrizione: ciascuno di tali eventi presenta determinanti genetici e ambientali. Centinaia, se non migliaia, di molecole possono contribuire a questo processo patologico e ci si può aspettare un ampio spettro di risposte, che riflette l'espressione variabile o la funzione di queste molecole. Una migliore comprensione del contributo genetico alle malattie cardiovascolari più comuni dipende fortemente da una valutazione più precisa dei fenotipi della malattia. In altre parole, una definizione puramente clinica di una malattia è del tutto irrilevante quando si discute di associazioni genotipo-fenotipo. Per dimostrare il loro valore, i genotipi dovranno essere allineati con fenotipi appropriati, corrispondenti a differenti espressioni cliniche della malattia.

Genotipi

Un gene può predisporre alla malattia coronarica se esiste funzionalmente in diverse forme. I polimorfismi funzionali sono relativamente comuni e possono influenzare le regioni regolatorie o di codifica dei geni. Ciò può indurre variabilità dei meccanismi biologici che hanno conseguenze neutrali, benefiche o sfavorevoli. Si ritiene che polimorfismi comuni, con alleli frequenti che hanno effetti relativamente scarsi e interagiscono tra loro e con fattori ambientali, possano probabilmente rendere conto della gran parte della componente genetica della malattia coronarica. Per contro, rari disordini monogenici associati ad un aumento considerevole del rischio assoluto, quali l'ipercolesterolemia familiare, vengono osservati solo in una piccola percentuale di pazienti con malattia coronarica.

Diversi geni della malattia coronarica sono già stati esaminati, in relazione alle apolipoproteine (apolipoproteina B, apolipoproteina CII, apolipoproteina (a), apolipoproteina E), alla lipoproteinlipasi, alla proteina di trasferimento del colesteril estere, al fibrinogeno, al PAI-1, all'ACE, al recettore dell'angiotensina II, alla paraoxonasi, alla metilentetraidrofolato-reduttasi e alla glicoproteina IIIa. L'implicazione dei polimorfismi di alcuni di questi geni nelle malattie cardiovascolari necessita ancora di conferma e moltissimi altri geni possibilmente implicati non sono stati ancora adeguatamente studiati.

Il polimorfismo dell'apolipoproteina E è un esempio di polimorfismo comune e, nonostante un effetto piuttosto debole a livello individuale, può spiegare il 5-8% del rischio attribuibile di malattia coronarica nella popolazione^[356]. Il polimorfismo dell'ACE è stato probabilmente il polimorfismo studiato in modo più approfondito, anche in relazione a fenotipi preclinici e ad end point cardiovascolari^[357]. Un'importante caratteristica di questo polimorfismo è che esso sembra essere un modulatore della risposta ad un'ampia gamma di fattori inducenti. Per esempio, è stato osservato che esso modifica la risposta ipertrofica del cuore all'esercizio fisico^[361], il processo di restenosi dopo angioplastica e impianto di stent^[359,360], l'evoluzione della funzione cardiaca dopo infarto miocardico^[361] o la sopravvivenza dei pazienti con scompenso cardiaco congestizio^[362]. Va sottolineato che altri polimorfismi genetici possono anch'essi avere la caratteristica di essere "modificatori di risposte" ad un certo numero di stimoli. Il polimorfismo del gene

del fibrinogeno può influenzare la risposta del fibrinogeno plasmatico al fumo di sigaretta, all'allenamento fisico o alla fase di reazione acuta^[363-365]; il polimorfismo della proteina di trasferimento del colesteril estere modifica la correlazione tra consumo di alcool e colesterolo HDL plasmatico^[366]; il polimorfismo della metilentetra-idrofolatoredduttasi può influenzare la correlazione tra introduzione di folati e omocisteina plasmatica^[367,368] e il polimorfismo dell' α -adducina può influenzare la correlazione tra introduzione di sale e pressione arteriosa^[369]. Queste interazioni non sono ancora del tutto stabilite e caratterizzate. Tuttavia, esse offrono interessanti prospettive per la prevenzione della malattia coronarica attraverso l'identificazione di "responder" a fattori deleteri o benefici (per esempio farmaci) mediante caratterizzazione dei genotipi di geni candidati appropriati.

Le varianti genetiche che predispongono alla malattia coronarica possono essere frequenti nella popolazione, ma sono necessarie ulteriori ricerche per valutare il loro effetto simultaneo sul rischio di sviluppare malattia coronarica. In futuro, interazioni gene-gene e gene-ambiente saranno caratterizzate mediante ampi studi osservazionali e saranno scoperti nuovi geni che contribuiscono alla malattia mediante analisi legate (la maggior parte in studi su coppie di fratelli affetti) basate su migliaia di pazienti. È difficile prevedere quale sarà il futuro contributo della genetica molecolare nei confronti del trattamento delle più comuni malattie cardiovascolari. A più lungo termine, la comprensione in questi termini dell'eziologia della malattia potrà essere essenziale per identificare i soggetti ad alto rischio e per adattare il trattamento alla costituzione genetica del singolo individuo.

Strategie di prevenzione della malattia coronarica; pazienti, soggetti ad alto rischio, popolazione

Il report del 1982 del Comitato di Esperti sulla Prevenzione della Malattia Coronarica dell'OMS^[55] ha sostenuto che un'azione globale per la prevenzione della malattia coronarica doveva comprendere tre componenti: (1) una strategia di popolazione - per modificare, nell'intera popolazione, quegli stili di vita e quei fattori ambientali, e a loro determinanti economici e sociali, che sono le cause sottostanti "dell'epidemia" di malattia coronarica, (2) una strategia dell'alto rischio - l'identificazione dei soggetti ad alto rischio e l'azione conseguente per ridurre i livelli dei loro fattori di rischio, e (3) la prevenzione secondari - cioè la prevenzione degli eventi coronarici recidivi e della progressione della malattia nei pazienti con malattia coronarica già clinicamente manifesta.

La prevenzione secondaria, diretta ai pazienti con malattia coronarica già diagnosticata, e la strategia dell'alto rischio, diretta ai soggetti sani ad alto rischio, sono parte integrante della pratica clinica. Gli approcci clinici e gli approcci di popolazione per la prevenzione della malattia coronarica sono complementari, ma la strategia di popolazione è fondamentale per ridurre l'onere della malattia cardiovascolare in Europa. Come illustrato nella Fig. 5, che utilizza la pressione arteriosa sistolica come esempio, la maggior parte dei casi di malattia coronarica e ictus si verifica tra quell'ampio numero di soggetti in cui la pressione arteriosa è solo modestamente elevata, e non tra quel piccolo numero di soggetti con valori pressori molto al di sopra della norma^[370].

Pertanto, gli sforzi della sanità pubblica tesi ad abbassare i fattori di rischio nella popolazione mediante modificazioni dello stile di vita sono essenziali. In questo contesto della sanità pubblica, il lavoro preventivo della pratica clinica diventa molto più facile, perché la popolazione in toto sta modificando in senso positivo il suo stile di vita. I pazienti con malattia coronarica sintomatica giungono all'osservazione dei cardiologi e degli altri medici, e ciò offre un'opportunità unica per un'azione preventiva. Nella pratica clinica, i soggetti sani ad alto rischio saranno pure identificati a causa del loro stile di vita, p.es. abitudine al fumo di sigaretta od obesità, o attraverso la diagnosi di ipertensione, iperlipidemia o diabete, o per la presenza di una combinazione di fattori di rischio. Se i medici sono consci della necessità di diagnosticare, valutare e trattare tali soggetti ad alto rischio, un sostanziale numero di essi potrà essere identificato nella pratica clinica quotidiana senza ricorrere ad uno screening cardiovascolare completo della popolazione. In rapporto al rallentamento della progressione dell'aterosclerosi coronarica e delle sue complicanze cliniche, la distinzione tra prevenzione primaria nei soggetti sani ad alto rischio e prevenzione secondaria nei pazienti con malattia coronarica già diagnosticata è per certi aspetti artificiosa.

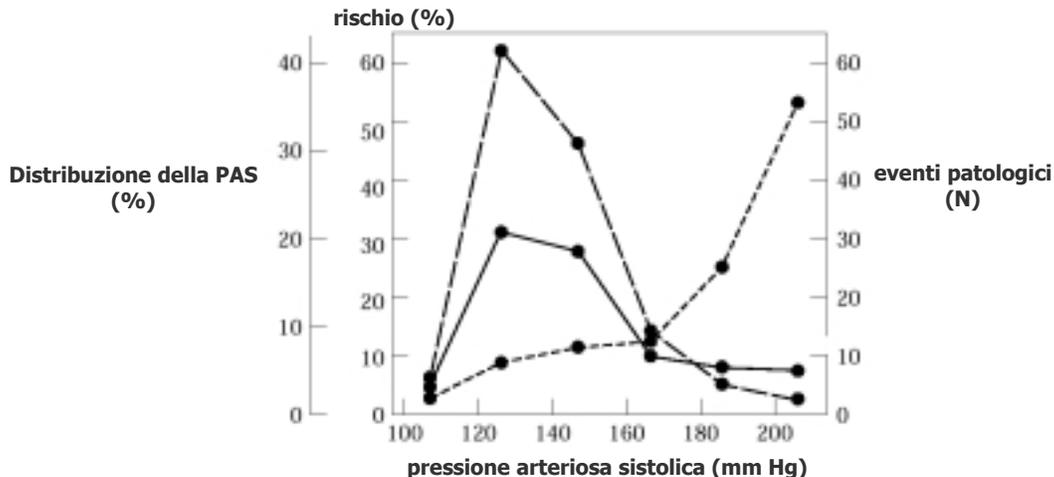


Figura 5 Distribuzione della pressione arteriosa sistolica (PAS), del rischio di malattia coronarica o di ictus e del numero di tali eventi patologici in relazione alla pressione arteriosa durante 13,5 anni di follow-up in 855 uomini di 50 anni di età (all'ingresso dello studio). Per gentile concessione^[370].

Molti soggetti asintomatici con fattori di rischio multipli avranno lesioni ateromasiche occulte a livello coronarico, come i pazienti con malattia coronarica già diagnosticata. L'azione preventiva volta alla riduzione dei fattori di rischio mediante modificazioni dello stile di vita e, se necessario, mediante l'impiego di terapie farmacologiche sarà quindi analoga. L'azione preventiva diretta ai pazienti con malattia coronarica già diagnosticata e ai soggetti ad alto rischio potrà condurre a contatti con le loro famiglie, con altri parenti e amici, e pertanto il messaggio sulla malattia coronarica verrà diffuso nella società intera.

Priorità nella prevenzione della malattia coronarica nella pratica clinica

Nei Paesi europei, il numero di pazienti con malattia coronarica già diagnosticata è elevato e il numero di soggetti sani ad alto rischio di tale patologia è enorme. Comprensibilmente, la comunità medica potrebbe ritenere che il compito della prevenzione della malattia coronarica sia troppo gravoso e impossibile da svolgere nella pratica clinica quotidiana. Pertanto, è utile definire priorità per la prevenzione della malattia coronarica nella pratica clinica, e queste vengono riassunte nella Tab. 4. Questo elenco di priorità propone l'ordine con il quale si dovrebbe dirigere l'azione preventiva ai diversi gruppi elencati, dato che, con risorse limitate, un'azione di larga scala diretta a tutti i gruppi che potenzialmente necessiterebbero di consigli preventivi non è possibile nel breve periodo. Con il progredire dell'azione tesa ai gruppi a priorità massima, l'azione può essere quindi diretta ai gruppi con priorità minori nell'elenco. La priorità massima viene data ai pazienti con malattia coronarica o con altra malattia aterosclerotica già diagnosticata, e il posto successivo ai soggetti sani ad alto rischio di malattia coronarica. I pazienti che si presentano con malattia coronarica sono automaticamente considerati ad alto rischio di eventi ischemici maggiori in futuro, essendo pertanto necessaria un'azione aggiuntiva per ridurre i loro fattori di rischio modificabili.

La priorità successiva viene data ai molti soggetti sani ad alto rischio di malattia coronarica che sono già stati identificati o che verranno identificati nel contesto della pratica clinica quotidiana. L'azione preventiva può quindi essere estesa alla valutazione dei livelli dei fattori di rischio nei parenti più stretti dei pazienti con malattia coronarica precoce e di quelli ad alto rischio. Nella medicina di base e nella pratica ambulatoriale privata di cardiologi e internisti, l'azione preventiva può infine essere estesa ad offrire una valutazione del rischio e i consigli appropriati ai soggetti che non appartengono a questi gruppi prioritari. Infine, i medici non dovrebbero sottostimare il loro potere nelle vesti di opinion-leader per informare e influenzare le decisioni di sanità pubblica, che possano facilitare il raggiungimento di stili di vita più sani a livello di popolazione, nell'ambito della loro società.

Tabella 4 Priorità per la prevenzione della malattia coronarica nella pratica clinica

-
1. Pazienti con malattia coronarica o con altre malattie aterosclerotiche già diagnosticate
 2. Soggetti sani ad alto rischio di sviluppare malattia coronarica o altre malattie aterosclerotiche a causa di un'associazione di fattori di rischio – tra cui abitudine al fumo, aumento dei valori pressori, iperlipemia (colesterolo totale o colesterolo LDL elevati, colesterolo HDL basso e trigliceridi elevati), glicemia elevata, anamnesi familiare di malattia coronarica precoce oppure che presentano ipercolesterolemia grave o altre forme di dislipidemia, ipertensione o diabete
 3. Parenti stretti con malattia coronarica o con altre malattie aterosclerotiche insorte precocemente e quei soggetti sani a rischio particolarmente elevato
 4. Altri soggetti incontrati nel corso della pratica clinica ordinaria
-

VALUTAZIONE E TRATTAMENTO DEL RISCHIO DI MALATTIA CORONARICA

Principi generali nella valutazione del rischio di malattia coronarica

Dal momento che la malattia coronarica ha origini multifattoriali, è importante, nella valutazione del rischio coronarico in un soggetto, considerare contemporaneamente tutti i fattori di rischio. Tradizionalmente, le linee guida sui fattori di rischio si sono focalizzate sulla valutazione di un singolo fattore, particolarmente nel trattamento dell'ipertensione o dell'iperlipidemia. Ciò ha condotto a sottolineare in modo inadeguato gli aumenti dei singoli fattori di rischio piuttosto che il livello globale di rischio basato su una combinazione di tali fattori. In pratica, i medici si trovano di fronte al paziente nel suo complesso, e non ad un aspetto del suo rischio. Gruppi di fattori di rischio possono avere un effetto moltiplicativo, e un soggetto con un certo numero di modesti fattori di rischio potrebbe essere a rischio considerevolmente superiore rispetto ad un soggetto con un solo fattore di rischio molto elevato. I pazienti con malattia coronarica clinicamente manifesta vengono automaticamente considerati soggetti ad alto rischio di eventi coronarici futuri. In tali pazienti, il rischio a 10 anni di un evento coronarico (non fatale o fatale) è solitamente >20% e per molti di essi supera addirittura il 40%. Pertanto, in tutti questi pazienti è auspicabile una modificazione intensiva dei fattori di rischio. Per i soggetti sani, il calcolo del rischio totale di malattia coronarica è stato definito dalle raccomandazioni europee del 1994 sulla prevenzione coronarica. Un metodo semplificato per la stima del rischio approssimativo a 10 anni, basato su una funzione di rischio derivata dallo studio di Framingham^[58], è stato presentato sotto forma di un "Diagramma del rischio coronarico"[20]. Una nuova versione a colori di questo diagramma viene mostrata nella Fig. 1, mentre la Fig.6 è la sua corrispondente in bianco e nero; la Fig. 7

riporta un altro diagramma in bianco e nero per i pazienti diabetici. Questi diagrammi del rischio coronarico sono semplici da usare. Il rischio assoluto di un soggetto di sviluppare un evento coronarico (angina, infarto miocardico non fatale o morte coronarica) nei 10 anni successivi viene identificato localizzando la cella appropriata sul "Diagramma del rischio coronarico". La pressione arteriosa sistolica in mmHg viene registrata in senso verticale, mentre il livello di colesterolo totale in mmoli/l o in mg/dl in senso orizzontale. Conoscendo l'età, il sesso e le abitudini al fumo, è possibile leggere immediatamente la stima del rischio assoluto di sviluppare un evento coronarico nei 10 anni successivi.

Il colesterolo totale viene utilizzato al posto del rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL. La funzione di Framingham del 1991 incorporava sia il colesterolo totale che il rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL. Sebbene questo rapporto possa migliorare la predizione del rischio di malattia coronarica in particolare nelle donne, il colesterolo HDL non viene routinariamente dosato in tutta Europa, mentre una misurazione del colesterolo totale è facilmente ottenibile in qualsiasi Paese europeo. Pertanto, la decisione di utilizzare il solo colesterolo totale è stata presa principalmente per assicurare l'applicazione più ampia possibile del diagramma in tutta Europa. Il diagramma assume un livello di colesterolo HDL pari a 1,0 mmole/l (39 mg/dl) per gli uomini e pari a 1,1 mmole/l (43 mg/dl) per le donne. Un'altra considerazione era che un diagramma basato sul rapporto avrebbe dovuto considerare un valore di colesterolo medio europeo. Mentre ciò potrebbe essere ragionevole in una singola popolazione omogenea, non è stato ritenuto appropriato per l'Europa, a causa delle ampie differenze circa i livelli medi di colesterolo nei vari Paesi. Rispetto al "Diagramma del rischio coronarico" del 1994, il range di colesterolo totale è stato aumentato sino ad includere le 4,0 mmoli/l (circa 150 mg/dl). Questo perché viene oggi raccomandato, nella prevenzione primaria e secondaria della malattia coronarica, il raggiungimento di valori di colesterolo di 5,0 mmoli/l (circa 190 mg/dl), e pertanto il range dei valori è stato esteso al di sotto di questo livello nel nuovo diagramma. Come in precedenza, l'età e i livelli di colesterolo sono stati arrotondati a cifre intere e la pressione arteriosa sistolica con un'approssimazione di 10 mmHg. Con l'avvicinarsi del soggetto alla successiva categoria più elevata per queste variabili, il rischio aumenterà di pari passo. La pressione arteriosa sistolica viene ancora utilizzata, dato che essa è un predittore di eventi cardiovascolari persino più valido della pressione diastolica. Si dovrebbe sottolineare che alcuni soggetti sono a rischio maggiore rispetto a quello che risulterebbe dal diagramma del rischio coronarico. È già stato sottolineato che i pazienti con malattia coronarica già diano-sticata o con altra malattia aterosclerotica sono dichiaratamente a rischio molto elevato, pari a oltre il 20% o addirittura superiore al 40% (in alcuni casi) nei 10 anni successivi, e questo diagramma non si riferisce ad essi. Il rischio è maggiore, rispetto a quanto indicato, anche nei pazienti con iperlipidemia familiare, nei diabetici (si veda la Fig.7), nei soggetti con anamnesi familiare di malattia coronarica precoce e in quelli con basso colesterolo HDL o con ipertrigliceridemia. La funzione di rischio di Framingham ha sicuramente alcune limitazioni. Come con altre funzioni, essa sovrastima il rischio nei soggetti giovani. Inoltre, l'applicazione di un "Diagramma del rischio coronarico", basato su una popolazione americana di mezza età ad alto rischio, alle popolazioni europee a differenti livelli di rischio coronarico pone un problema. Mentre la funzione di Framingham predice il rischio assoluto ragionevolmente bene nelle popolazioni ad alto rischio, essa potrebbe sovrastimare il rischio assoluto nelle popolazioni europee a basso rischio. Le stime del rischio relativo derivate dal diagramma sono tuttavia piuttosto valide per tutte le popolazioni europee. Dati questi limiti, il "Diagramma del rischio coronarico" ha alcune funzioni:

- (1) Il rischio assoluto di un soggetto di presentare un evento coronarico nei 10 anni successivi può essere letto dal diagramma senza necessità di alcun calcolo.
- (2) Sebbene i soggetti giovani siano in genere a rischio minore, il rischio aumenterà decisamente con l'aumentare dell'età. Il diagramma può essere utilizzato seguendo le tabelle in alto, che illustrano l'effetto del rischio "lifetime", osservando l'aumento del rischio con l'avanzare dell'età. In generale, il rischio aumenterà anche di più rispetto a quanto indicato nel diagramma, dato che i livelli dei fattori di rischio tenderanno anch'essi ad aumentare con l'età.
- (3) Il rischio relativo può essere valutato facilmente confrontando il rischio in una cella con qualsiasi altro nello stesso gruppo d'età. Come già osservato, il rischio assoluto può variare considerevolmente tra una popolazione e un'altra, ma l'entità del rischio relativo rimarrà solitamente abbastanza costante.
- (4) Il diagramma può essere utilizzato per predire l'effetto del cambiamento da una categoria di rischio ad un'altra. Perciò è possibile valutare, per un determinato soggetto, la riduzione del rischio che si associa alla cessazione dell'abitudine al fumo, alla riduzione della pressione arteriosa e del livello di colesterolo.

In generale, anche i soggetti a basso rischio dovrebbero essere orientati circa lo stile di vita più favorevole al fine di mantenere il loro status di soggetti a basso rischio. I consigli dovrebbero essere intensificati con l'aumentare del rischio e un livello $\geq 20\%$ di rischio di malattia coronarica a 10 anni dovrebbe costituire il campanello d'allarme per accentuare gli sforzi verso la modificazione dei fattori di rischio. Nella sezione relativa al "Trattamento del rischio" viene sottolineata la necessità di intensificare i consigli per tutti i fattori di rischio in un soggetto giovane qualora il rischio coronarico proiettato ai 60 anni d'età superi il 20%. Un esame preliminare degli studi prospettici di coorte condotti in diverse Paesi europei dimostra ampie variazioni regionali circa la percentuale di soggetti il cui rischio coronarico supera il 20%. Negli uomini di 60 anni, il range va da un virtuale zero sino ad oltre il 40%. Le percentuali per le donne sono comprese tra un decimo e un quarto rispetto a quelle degli uomini. La Tabella 5 illustra l'impatto di fattori di rischio singoli e multipli sul rischio assoluto di malattia coronarica, con alcuni esempi. Un uomo asintomatico di 50 anni con elevazioni multiple moderate dei fattori di rischio ha un rischio assoluto di malattia coronarica che è doppio rispetto a quello di un uomo asintomatico della stessa età con una marcata elevazione di un singolo fattore di rischio. I "Diagrammi del rischio coronarico" illustrano come il rischio di sviluppare malattia coronarica possa essere calcolato semplicemente. Idealmente, tali diagrammi dovrebbero essere costruiti sulla base dei risultati degli studi prospettici di coorte condotti sulla popolazione alla quale il diagramma deve essere applicato. Pertanto, si raccomanda che ogni Paese sviluppi un suo proprio diagramma

Obiettivi della prevenzione della malattia coronarica

L'obiettivo globale della prevenzione della malattia coronarica nei pazienti con malattia coronarica o con altra malattia aterosclerotica clinicamente evidente e nei soggetti ad alto rischio è lo stesso: ridurre il rischio di eventi coronarici maggiori successivi o di altri eventi vascolari e quindi ridurre la mortalità e prolungare la sopravvivenza. Vi sono alcune differenze circa l'identificazione e il

trattamento dei pazienti con malattia coronarica o con altra malattia aterosclerotica nei confronti dei soggetti sani ad alto rischio, sebbene, come già descritto in precedenza, vi sia una notevole sovrapposizione del rischio tra questi due gruppi. Tali differenze negli obiettivi della prevenzione coronarica primaria e secondaria verranno sottolineate qui di seguito.

Gli obiettivi riguardanti i fattori di rischio per il mantenimento della salute e la prevenzione della malattia coronarica si basano sulla conoscenza delle caratteristiche di soggetti che, in studi osservazionali, non sviluppano malattia coronarica. Altre informazioni giungono da confronti internazionali delle incidenze della malattia coronarica in relazione ai fattori di rischio, dalla modificazione della mortalità per malattia coronarica e da studi interventistici coinvolgenti sia progetti ai comunità che trial randomizzati controllati; inoltre, queste informazioni derivano da osservazioni cliniche, dati autoptici, esperimenti alimentari su animali, studi metabolici e genetici. Questa abbondanza di conoscenze scientifiche ha condotto a formulare obiettivi ideali per la prevenzione della malattia coronarica e delle altre malattie aterosclerotiche che comprendono una dieta tesa all'ottenimento del peso ideale e di un livello di colesterolo plasmatico <5,0 mmol/l (190 mg/dl), un regolare esercizio nel tempo libero, la cessazione dell'abitudine al fumo (qualsiasi forma) e il mantenimento di una pressione arteriosa >140/90 mmHg per la maggior parte dei soggetti.

In generale, gli obiettivi sui fattori di rischio dovrebbero essere costruiti in termini di lavoro teso a raggiungere questi "ideali". Riduzioni modeste di molti fattori di rischio riducono probabilmente in misura maggiore il rischio di malattia coronarica rispetto ad una riduzione aggressiva di un ignorando gli altri; ciò può essere dedotto anche dai "Diagrammi del rischio coronarico". Pertanto, anche un modesto successo in termini di riduzione dei fattori di rischio si può associare ad una riduzione utile e sostanziale del rischio, e dovrebbe stimolare nei medici un atteggiamento positivo e incoraggiante.

Da queste considerazioni si deduce che lo scopo dovrebbe essere di ridurre il rischio coronarico assoluto il più possibile sulla base di interventi sui molteplici fattori di rischio. In ciascun gruppo d'età andranno incoraggiate modificazioni dello stile di vita che ridurranno il rischio coronarico assoluto (si vedano i "Diagrammi del rischio coronarico") verso il livello minimo possibile per un soggetto di quel gruppo d'età. Nei soggetti più giovani, questo rischio di malattia coronarica a 10 anni dovrebbe essere <5%, mentre nei soggetti più anziani dovrebbe essere vicino al 10%.

Tabella 5 Esempi che dimostrano l'impatto di un singolo fattore di rischio, di fattori di rischio multipli e di malattia coronarica sul rischio assoluto di incorrere in eventi coronarici nei successivi 10 anni

Sesso	Età (anni)	CT (mmol/L)	PAS (mm Hg)	Fumo	CHD clinica	Rischio minimo in 10 anni (%)
Maschile	50	7	120	NO	NO	10
Maschile	50	6	140	SI	NO	20
Maschile	50	7	120	NO	SI	>20
Maschile	50	6	140	SI	SI	>40

CT= colesterolo totale; PAS= pressione arteriosa sistolica; CHD= malattia coronarica

Prevenzione secondaria

Lo scopo globale nei pazienti che si presentano con sintomi di malattia coronarica - angina stabile, un episodio ischemico acuto senza evidenza di infarto, o infarto miocardico acuto - è di ridurre la progressione della malattia aterosclerotica coronarica e il rischio di fenomeni trombotici sovrapposti, e pertanto di ridurre il rischio di un ulteriore evento ischemico non fatale o la morte coronarica. Lo stesso concetto si applica ai pazienti con altre forme di malattia aterosclerotica. Per definire gli obiettivi specifici dell'azione preventiva in ciascun paziente si debbono innanzitutto considerare gli antecedenti della malattia in relazione allo stile di vita del paziente - abitudine al fumo, abitudini dietetiche e attività fisica - e il profilo personale di fattori di rischio in termini di obesità, pressione arteriosa, lipidi plasmatici e così via. In secondo luogo, nei pazienti con malattia coronarica si deve considerare l'uso profilattico di farmaci in grado di ridurre il rischio di eventi ischemici maggiori e la mortalità (aspirina, β -bloccanti, ipolipemizzanti, ACE-inibitori, anti-coagulanti). In pazienti selezionati può anche essere necessaria, dal punto di vista prognostico, una procedura di rivascolarizzazione miocardica. Si deve considerare l'uso dell'aspirina nei pazienti con altre forme di malattia aterosclerotica. Infine, data l'importanza dell'anamnesi familiare di malattia coronarica e di altre malattie atero-sclerotiche, bisognerebbe valutare i parenti più stretti dei pazienti che sviluppano malattia aterosclerotica precoce e agire al fine di ridurre il loro rischio di sviluppare una malattia sintomatica.

Gli obiettivi specifici sullo stile di vita e terapeutici sono:

(1) Modificare lo stile di vita del paziente.

Facilitare le modificazioni dello stile di vita del paziente in relazione alla cessazione dell'abitudine al fumo, ad una dieta più sana e all'attività fisica regolare. Il paziente dovrebbe essere aiutato a:

(i) Smettere di fumare completamente.

(ii) Fare scelte dietetiche più sane, al fine di ridurre l'introduzione di grassi al massimo al 30% dell'apporto calorico totale, l'introduzione di grassi saturi a non più di un terzo dell'introduzione totale di grassi, e l'introduzione di colesterolo a meno di 300 mg/die; a raggiungere la riduzione dei grassi saturi mediante sostituzione degli stessi in parte con grassi mono e poliinsaturi, derivanti da fonti vegetali e marine, e in parte con carboidrati complessi; ad aumentare l'introduzione di frutta fresca, cereali e vegetali; a ridurre l'apporto calorico totale quando sia necessaria la riduzione del peso; e a ridurre l'assunzione di sale e di alcool in caso di valori pressori elevati.

(iii) Aumentare l'attività fisica.

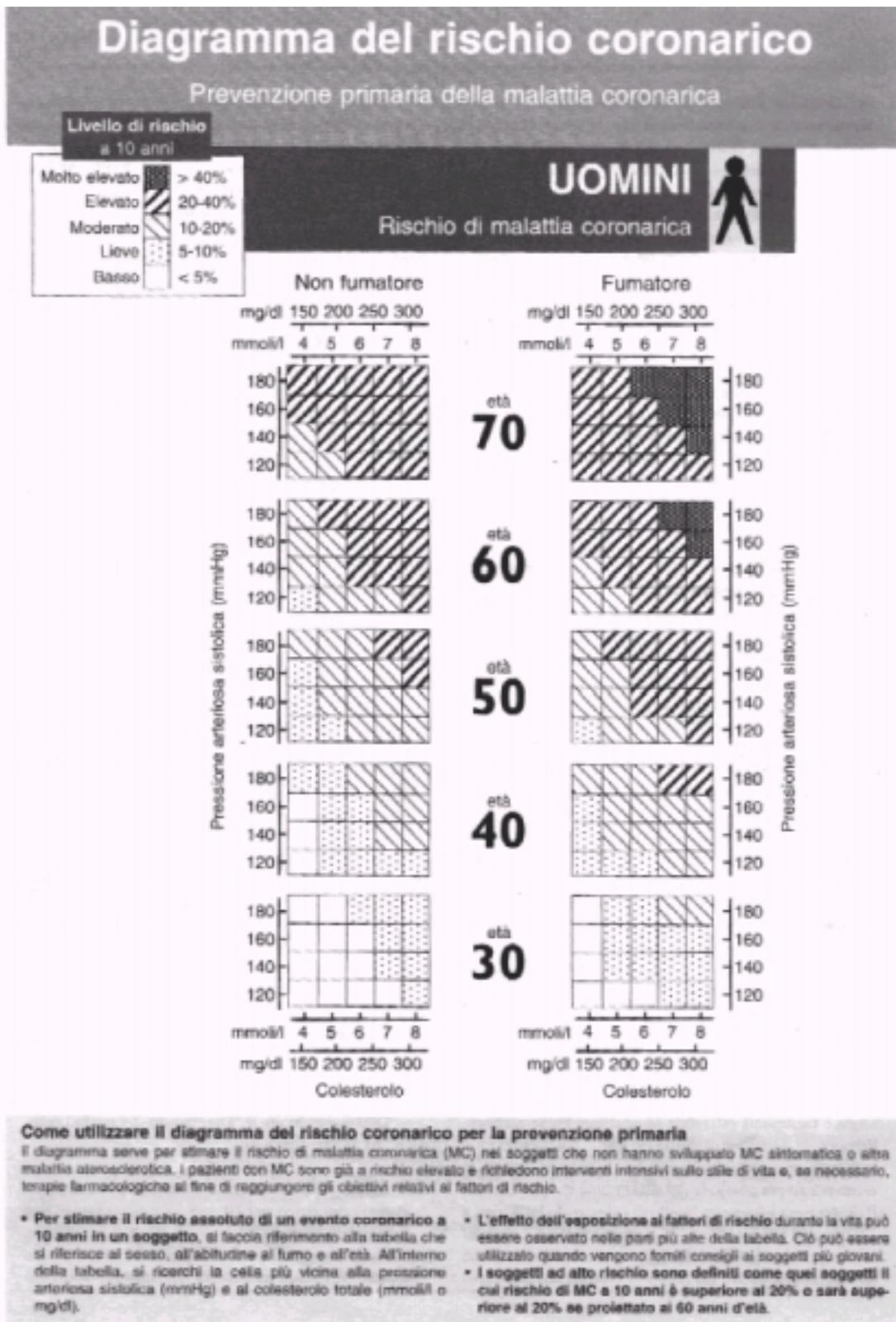


Figura 6 Diagramma del rischio coronarico per la prevenzione primaria della malattia coronarica (versione b/n)

Diagramma del rischio coronarico

Prevenzione primaria della malattia coronarica

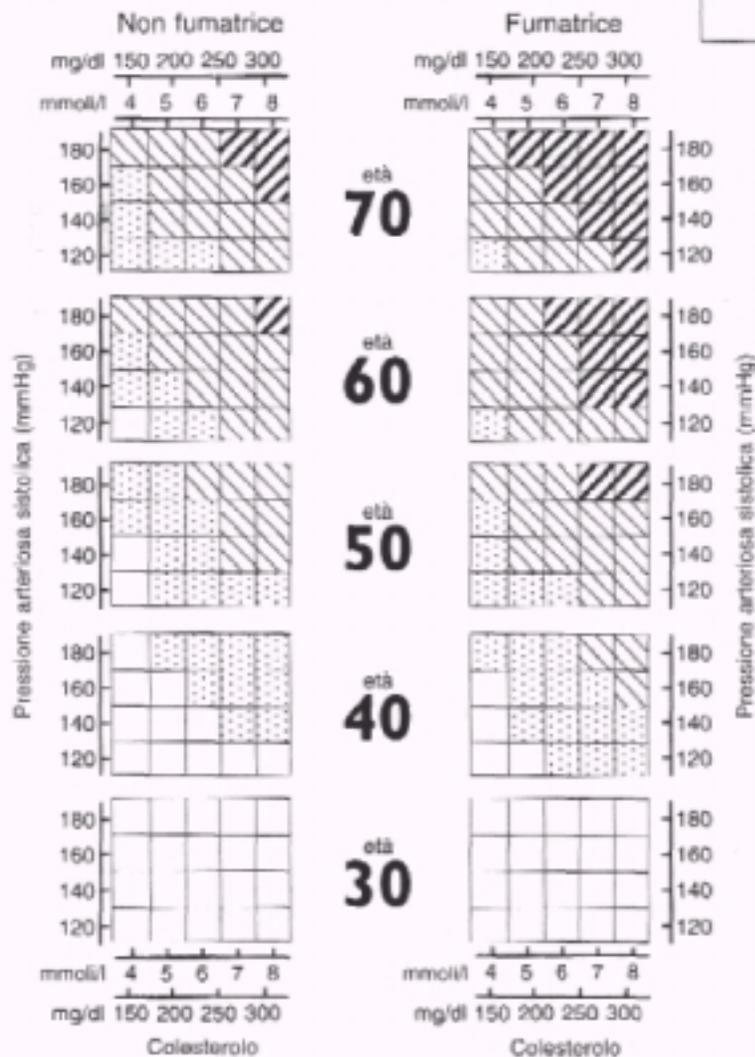


DONNE

Rischio di malattia coronarica

Livello di rischio
a 10 anni

Molto elevato	> 40%
Elevato	20-40%
Moderato	10-20%
Lieve	5-10%
Basso	< 5%



- Il rischio di MC è maggiore rispetto a quello indicato nel diagramma per quei soggetti con:
 - Iperlipidemia familiare
 - Diabete: rischio all'incirca doppio negli uomini e oltre il doppio nelle donne
 - Anamnesi familiare di malattia cardiovascolare precoce
 - Basso colesterolo HDL. Queste tabelle assumono che il colesterolo HDL sia pari a 1,0 mmol/l (39 mg/dl) negli uomini e pari a 1,1 mmol/l (43 mg/dl) nelle donne
 - Aumentato livello di trigliceridi (> 2,0 mmol/l [180 mg/dl])

- Avvicinamento alla categoria superiore di età.
- Per identificare il rischio relativo di un soggetto, si confronti la sua categoria di rischio con quella degli altri soggetti della stessa età. Il rischio assoluto mostrato qui potrebbe non applicarsi a tutte le popolazioni, specie quelle con una bassa incidenza di MC. Il rischio relativo si applica probabilmente alla maggior parte delle popolazioni.
- L'effetto delle modificazioni del colesterolo, dell'abitudine al fumo o della pressione arteriosa può essere derivato dal diagramma.

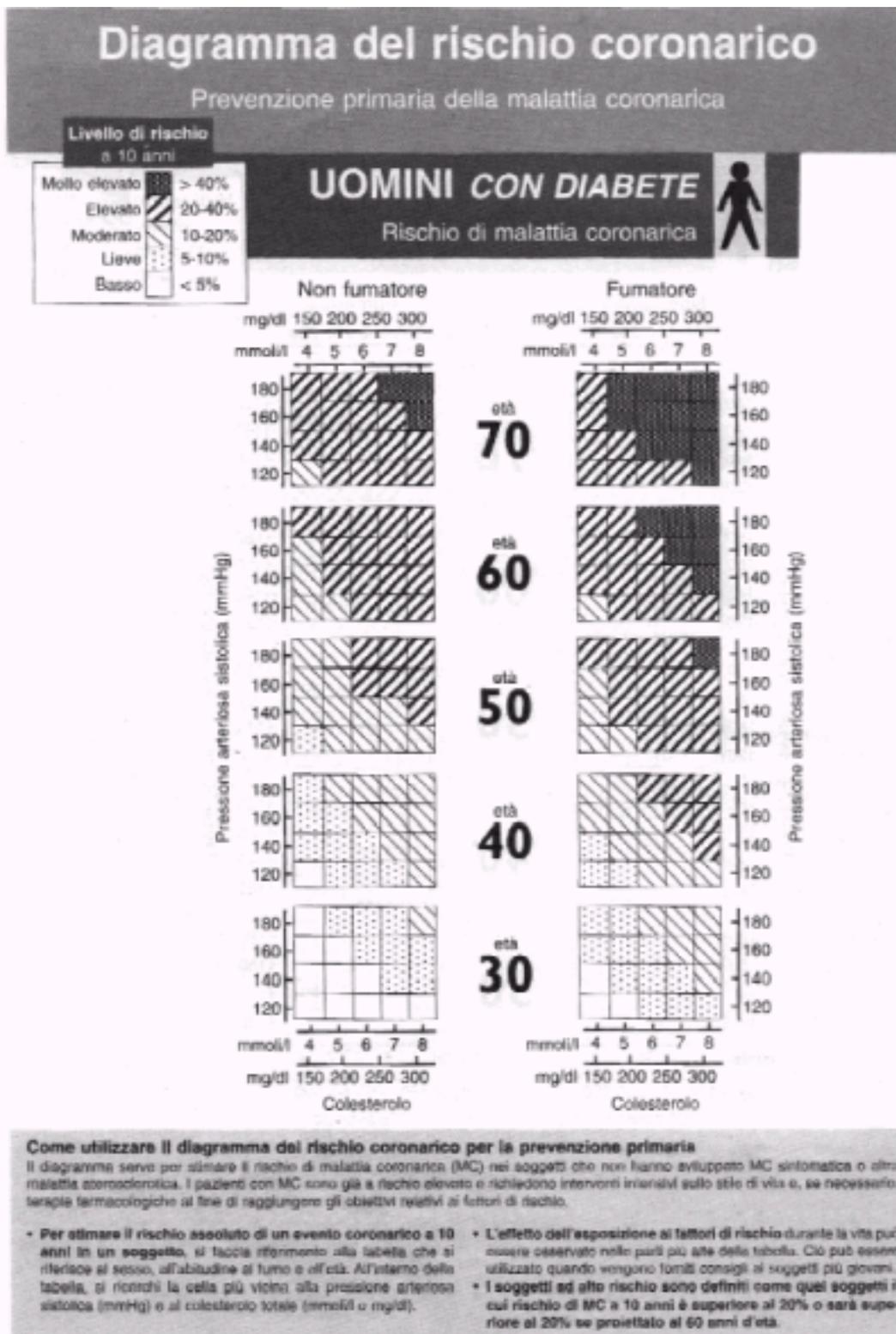


Figura 7 Diagramma del rischio coronarico per la prevenzione primaria della malattia coronarica nel diabete mellito

Diagramma del rischio coronarico

Prevenzione primaria della malattia coronarica

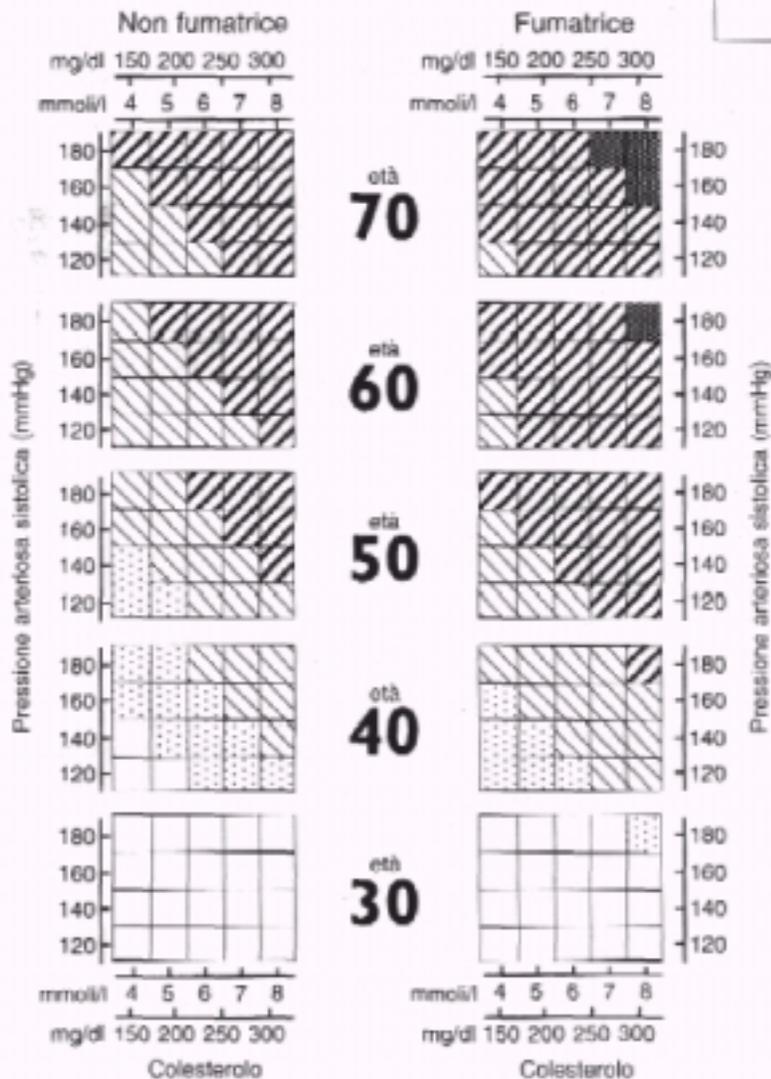


DONNE CON DIABETE

Rischio di malattia coronarica

Livello di rischio
a 10 anni

Molto elevato	> 40%
Elevato	20-40%
Moderato	10-20%
Lieve	5-10%
Basso	< 5%



- Il rischio di MC è maggiore rispetto a quello indicato nel diagramma per quei soggetti con:
 - Iperlipidemia familiare
 - Anamnesi familiari di malattia cardiovascolare precoce
 - Basso colesterolo HDL. Queste tabelle assumono che il colesterolo HDL sia pari a 1,0 mmole/l (39 mg/dl) negli uomini e pari a 1,1 mmole/l (43 mg/dl) nelle donne
 - Aumentato livello di trigliceridi (> 2,0 mmole/l [180 mg/dl])
 - Avvicinamento alla categoria superiore di età.

- Per identificare il rischio relativo di un soggetto, si confronti la sua categoria di rischio con quella degli altri soggetti della stessa età. Il rischio assoluto mostrato qui potrebbe non applicarsi a tutte le popolazioni, specie quelle con una bassa incidenza di MC. Il rischio relativo si applica probabilmente alla maggior parte delle popolazioni.
- L'effetto delle modificazioni del colesterolo, dell'abitudine al fumo o della pressione arteriosa può essere derivato dal diagramma.

- (2) Modificare i fattori di rischio del paziente. Per ottenere un profilo più favorevole dei fattori di rischio attraverso le modificazioni sopra descritte dello stile di vita e, se necessario, con farmaci noti per essere in grado di ridurre il rischio di malattia coronarica.
- (i) Quando il paziente è sovrappeso (indice di massa corporea >25 kg/m²), ridurre il peso mediante dieta appropriata e regolare attività fisica e in tal modo ridurre la pressione arteriosa, il colesterolo totale e LDL, aumentare il colesterolo HDL e migliorare la tolleranza al glucosio e la sensibilità all'insulina.
 - (ii) Se la pressione arteriosa del paziente è elevata (sistolica ≥ 140 mmHg e/o diastolica ≥ 90 mmHg), ridurla mediante modificazioni dello stile di vita e, se necessario, con farmaci antipertensivi, come descritto più dettagliatamente nella sezione relativa al "Trattamento del rischio".
 - (iii) Nei pazienti con ipercolesterolemia o più complesse forme di dislipidemia, ridurre il colesterolo plasmatico totale a $<5,0$ mmoli/l (190 mg/dl) e il colesterolo LDL a $<3,0$ mmoli/l (115 mg/dl), e modificare favorevolmente gli altri lipidi plasmatici, come descritto più dettagliatamente nella sezione relativa al "Trattamento del rischio". Ciò si ottiene principalmente mediante misure dietetiche, ma nei pazienti con malattia coronarica nota spesso saranno necessari farmaci ipolipemizzanti.
 - (iv) Nei pazienti diabetici, ottenere e mantenere il miglior controllo possibile della glicemia, come descritto più dettagliatamente nella sezione relativa al "Trattamento del rischio".
 - (v) Ridurre la tendenza alla trombosi mediante cessazione dell'abitudine al fumo (che riduce il fibrinogeno), modificazione dei grassi dietetici come spiegato in precedenza (che influenza favorevolmente il fattore VII e la funzione piastrinica) e impiego di farmaci profilattici quali aspirina e, se necessario, anticoagulanti. Nelle donne che assumono contraccettivi ormonali steroidei può essere necessario riconsiderare le modalità di contraccezione.
- (3) Utilizzare altre terapie farmacologiche profilattiche. Iniziare e mantenere il trattamento con altri farmaci profilattici noti per essere in grado di ridurre il rischio di un ulteriore evento ischemico maggiore, come descritto più dettagliatamente nella sezione relativa al "Trattamento del rischio".
- (i) Aspirina (almeno 75 mg) in pressoché tutti i pazienti con malattia coronarica o con altra malattia aterosclerotica.
 - (ii) B-bloccanti in pazienti selezionati dopo infarto miocardico, in particolare in quelli con complicanze elettriche o meccaniche.
 - (iii) ACE-inibitori in pazienti selezionati dopo infarto miocardico con sintomi o segni di scompenso cardiaco o con disfunzione sistolica ventricolare sinistra persistente.
 - (iv) Anticoagulanti dopo infarto miocardico in pazienti selezionati ad aumentato rischio di embolie sistemiche.
- (4) Eseguire uno screening dei parenti più stretti del paziente. Lo screening dei parenti più stretti (genitori, fratelli, figli e altri parenti, se necessario) di pazienti con malattia coronarica precoce (uomini <55 anni e donne <65 anni) è importante, dato che questi parenti possono essere ad aumentato rischio di malattia cardiovascolare a causa di stili di vita sfavorevoli o di livelli di fattori di rischio geneticamente influenzati (p.es., dislipidemie familiari).

Prevenzione primaria nei soggetti sani ad alto rischio

Scopo globale della prevenzione della malattia coronarica nei soggetti sani ad alto rischio è di ridurre il loro rischio di manifestare una malattia coronarica clinicamente evidente o altre forme di malattia aterosclerotica. I soggetti asintomatici di mezza età con stili di vita sfavorevoli e alcuni fattori di rischio associati possono effettivamente essere ad alto rischio di morte coronarica o di un evento ischemico maggiore non fatale, proprio come i pazienti reduci da un infarto miocardico che non abbia lasciato danni miocardici significativi o ischemia miocardica persistente.

Per questi soggetti sani ad alto rischio, gli obiettivi dell'azione preventiva tesi a modificare lo stile di vita sono sostanzialmente simili a quelli precedentemente descritti per la prevenzione secondaria.

Come per il miglioramento e per il mantenimento del benessere fisico mediante attività fisica regolare, nei soggetti sani vi è più spazio per lo sviluppo di un programma più vigoroso rispetto ai pazienti con malattia coronarica sintomatica. Nella modificazione dei fattori di rischio bisognerebbe sempre dare la precedenza a modificazioni appropriate dello stile di vita, ma nei confronti della pressione arteriosa e dei lipidi, nei soggetti che siano particolarmente ad alto rischio e che non rispondano adeguatamente alle misure generali, bisognerebbe prendere in considerazione la terapia farmacologica, come suggerito nella sezione relativa al "Trattamento del rischio".

Gli studi non hanno dimostrato l'efficacia dell'impiego dell'aspirina nei soggetti asintomatici, fatta eccezione per gli ipertesi trattati e per gli uomini con rischio coronarico particolarmente elevato.

In quei casi in cui sia stata diagnosticata una dislipidemia grave geneticamente determinata (p.es., ipercolesterolemia familiare, iperlipidemia familiare combinata), i parenti stretti del soggetto dovrebbero essere valutati per escludere l'eventuale presenza della stessa malattia.

Valutazione del rischio

La valutazione del rischio assoluto di eventi coronarici futuri, come descritto all'inizio di questo capitolo, deve:

- (i) Tenere conto delle caratteristiche personali non modificabili: età, sesso, anamnesi familiare, anamnesi personale di malattia coronarica o di altre malattie aterosclerotiche. L'anamnesi familiare di malattia coronarica o di altre malattie aterosclerotiche precoci è di particolare importanza nell'identificare, tra i soggetti sani, coloro che necessitano di una valutazione più completa della situazione dei loro fattori di rischio.

- (ii) Prevedere un colloquio per l'identificazione di stili di vita sfavorevoli (abitudine al fumo, abitudini dietetiche errate, sedentarietà).
- (iii) Prevedere la misurazione dei livelli dei fattori di rischio (peso corporeo, pressione arteriosa, lipidi plasmatici, glicemia).
- (iv) Prevedere, se necessario, l'esecuzione di un test da sforzo.

La breve descrizione che segue sulla valutazione dei fattori di rischio viene presentata nell'ordine abituale della loro valutazione nella pratica clinica.

Abitudine al fumo

L'anamnesi relativa all'abitudine al fumo dovrebbe includere le seguenti domande: il soggetto è un fumatore anche attualmente? Se sì, è necessario specificare il numero di sigarette o i grammi di tabacco (sigari, pipa) fumati giornalmente, la durata del fumo e i precedenti tentativi di smettere. Se il soggetto ha smesso di fumare, da quanti anni ha smesso?

Grado di obesità

Il peso corretto per l'altezza, sotto forma di indice di massa corporea e calcolato come peso (kg)/altezza (m) al quadrato, viene suggerito dal Comitato di Esperti dell'OMS^[371] per la valutazione del grado di obesità, come mostrato nella Tab. 6. Oltre al grado di obesità, è importante valutare anche la distribuzione del grasso corporeo, dato che l'obesità centrale, con l'accumulo di grasso a livello del tronco e della cavità addominale, si associa ad un'elevata prevalenza di alterazioni lipidiche, in particolare ipertrigliceridemia e basso colesterolo HDL, ipertensione e intolleranza al glucosio il gruppo di fattori di rischio associato all'insulinoresistenza, che conducono ad un aumentato rischio di malattia coronarica e di altre malattie aterosclerotiche.

Tabella 6 Valutazione dell'obesità usando l'indice di massa corporea^[371]

Indice di massa corporea (kg/m²)	Classificazione OMS	Descrizione "popolare"
<18,5	Sottopeso	Magro
18,5-24,9	Peso "normale"	Peso "normale"
25,0-29,9	Sovrappeso grado 1	Grasso
30,0-39,9	Sovrappeso grado 2	Obeso
>40,0	Sovrappeso grado 3	Gravemente obeso

Per ottenere l'indice di massa corporea è necessario un calcolo o l'impiego di un nomogramma; di conseguenza, esso non viene comunemente usato dai medici nella loro pratica clinica. Il rapporto circonferenza vita/fianchi viene ampiamente utilizzato in epidemiologia come indice di obesità centrale, ma la sua determinazione richiede due misurazioni e un calcolo. Tuttavia, è stato attualmente dimostrato dagli studi epidemiologici di popolazione che la circonferenza addominale è un utile indice di obesità. Questo perché la circonferenza addominale è strettamente correlata all'indice di massa corporea, ma, dal momento che contiene informazioni anche sulla distribuzione centrale del grasso corporeo^[372], si correla meglio dell'indice di massa corporea ai livelli dei fattori di rischio. La misura della circonferenza addominale a soggetto eretto, in posizione intermedia tra le coste inferiori e la cresta iliaca, può pertanto essere suggerita per la valutazione clinica del grado di obesità e per il follow-up durante un programma di calo ponderale.

I "livelli di azione" suggeriti per la circonferenza addominale sono mostrati nella Tab. 7. Una circonferenza addominale a livello "azione 1" dovrebbe essere un segnale per evitare ulteriori incrementi ponderali o per perdere peso e per aumentare l'attività fisica. I soggetti con una circonferenza addominale a livello "azione 2" richiedono l'orientamento di uno specialista dietologo.

Tabella 7 "Livelli di azione" per la circonferenza addominale (alla cintura) negli uomini e nelle donne^[372]

	Non obesi	Livello di azione 1 (zona di "allerta")	Livello di azione 2 (necessario consulto specialistico)
Uomini	<94 cm	94-101 cm	≥102 cm
Donne	<80 cm	80-87 cm	≥88 cm

Pressione arteriosa

Le ampie variazioni fisiologiche della pressione arteriosa^[373] significano che per diagnosticare ipertensione in un soggetto sono necessarie misurazioni ripetute di tale parametro in alcune occasioni separate. Se la pressione arteriosa sistolica e/o diastolica è solo modestamente elevata, si dovrebbero eseguire misurazioni ripetute per alcuni mesi al fine di ottenere una definizione accettabile

della pressione arteriosa "abituale" del soggetto e di decidere circa l'avvio di un eventuale trattamento. Se la pressione arteriosa sistolica e/o diastolica è all'inizio marcatamente più elevata, sono necessarie misurazioni separate in un periodo di tempo più breve allo scopo di prendere le opportune decisioni terapeutiche. Lo stesso dicasi per una pressione arteriosa elevata accompagnata da segni di danno agli organi bersaglio e/o dalla presenza contemporanea di altri fattori di rischio che aumentano significativamente il rischio cardiovascolare globale. Misurazioni ripetute della pressione arteriosa sono necessarie, in occasioni separate, per identificare il numero relativamente elevato di soggetti in cui l'elevazione dei valori pressori scompare dopo le prime visite. Tali soggetti possono richiedere misurazioni più frequenti della pressione arteriosa rispetto alla popolazione generale, ma il trattamento non sembra essere necessario, poiché il loro rischio cardiovascolare è probabilmente basso^[374].

La misurazione della pressione arteriosa viene effettuata in posizione seduta, al braccio destro o sinistro, dopo che il paziente ha riposato per 5 minuti. Alla prima visita, i valori pressori debbono essere rilevati anche al braccio controlaterale e, se necessario, anche a entrambe le cosce usando manicotti di dimensioni appropriate. Nei soggetti ipertesi anziani e nei pazienti diabetici è importante misurare la pressione arteriosa in posizione eretta per rilevare una possibile ipotensione ortostatica.

Si raccomanda l'impiego di uno sfigmomanometro convenzionale, con dimensioni appropriate del manicotto. La lettura della pressione arteriosa diastolica dovrebbe essere fatta alla scomparsa del suono (fase V) e i livelli di pressione arteriosa devono essere approssimati ai 2 mmHg più vicini. In ciascuna visita si dovrebbero eseguire almeno 2 misurazioni.

Le misurazioni della pressione arteriosa durante esercizio o stress artificiali sono state proposte come indicatori più sensibili di elevazione della pressione arteriosa e di aumento del rischio cardiovascolare, ma la loro superiorità clinica rispetto alla pressione arteriosa convenzionale non è mai stata provata e il loro uso non può essere raccomandato. Oggi sono disponibili apparecchiature automatiche o semiautomatiche per la rilevazione della pressione arteriosa a domicilio e per il monitoraggio ambulatoriale (24 o più) della pressione arteriosa. Tali procedure di registrazione possono fornire informazioni aggiuntive utili in alcuni casi (e la pressione arteriosa a domicilio può aumentare la percezione del problema da parte del paziente e la compliance al trattamento), ma insufficienti informazioni circa il loro valore prognostico le rendono inadatte come sostituti routinari della pressione arteriosa clinica per la diagnosi di ipertensione o per determinare la necessità di trattamento e valutarne l'efficacia^[375]. Questo è anche il caso della cosiddetta "ipertensione da camice bianco"^[376], una condizione in cui la pressione arteriosa è aumentata solo in presenza del medico^[377] e, in misura minore, di una infermiera^[378]. Se è assodato che il limite superiore della normalità per la pressione arteriosa domiciliare e media delle 24 ore è assai inferiore a 140/90 mmHg^[379,380], indi l'ipertensione da camice bianco (più propriamente detta "ipertensione clinica isolata") probabilmente comprende una piccola percentuale della popolazione degli ipertesi^[381]. Tuttavia, non è ancora noto se questa condizione sia un fenomeno innocente o un marker di aumentato rischio cardiovascolare che dovrebbe essere monitorato e trattato^[381].

Nei pazienti con infarto miocardico acuto in trattamento antipertensivo prima dell'evento, la pressione arteriosa può rimanere a livelli molto inferiori o persino ritornare a valori di normotensione per mesi o anni senza proseguire la terapia antipertensiva^[382]. In questi casi, i valori pressori vanno misurati in modo appropriato per osservare se e quando vengono eventualmente raggiunti i valori di ipertensione precedenti all'infarto; in quest'ultimo caso andrebbe ripristinato senza alcun ritardo un trattamento antipertensivo efficace.

Lipidi plasmatici

L'aterosclerosi è dovuta all'invasione della parete arteriosa da parte delle lipoproteine a bassa densità (LDL), delle lipoproteine a densità intermedia (IDL) e di piccole specie di VLDL (lipoproteine a densità molto bassa). Le VLDL più grosse e i chilomicroni non penetrano nella parete arteriosa, mentre le lipoproteine ad alta densità (HDL) sono associate ad un basso rischio di aterosclerosi. Il colesterolo e i trigliceridi sono i componenti lipidici di tutte queste diverse lipoproteine e le loro misurazioni non riflettono pertanto accuratamente le particolari lipoproteine che causano aterosclerosi. D'altro canto, le misurazioni dirette delle LDL, delle LDL e delle piccole VLDL non sono praticabili. L'apolipoproteina B è una proteina comune a queste tre classi di lipoproteine e il suo dosaggio fornisce quindi, teoricamente, una buona stima del rischio, ma la standardizzazione dei metodi è ancora un problema per l'uso clinico routinario di tale determinazione. La scelta delle misurazioni dei lipidi plasmatici per la valutazione del rischio di malattia coronarica e per il monitoraggio degli effetti della terapia si deve basare sulla rilevanza fisiopatologica, sui criteri economici e sulle tecnologie pratiche di laboratorio. La maggior parte dei laboratori esegue determinazioni del colesterolo, dei trigliceridi e della parte di colesterolo veicolata dalle HDL, cioè del colesterolo HDL. Con queste tre misurazioni, la parte di colesterolo veicolata dalle LDL può essere calcolata secondo la formula di Friedewald:

In mmoli/l: Colesterolo LDL = colesterolo totale — colesterolo HDL — (0,45 x trigliceridi)

In mg/dl: Colesterolo LDL = colesterolo totale — colesterolo HDL — (0,2 x trigliceridi)

Il calcolo si basa sull'assunto che i trigliceridi siano <5,0 mmoli/l (450 mg/dl). L'accuratezza di questa stima del colesterolo LDL può essere ridotta a causa di una serie di possibili errori analitici nelle varie misurazioni lipidiche. Tuttavia, il calcolo di Friedewald è attualmente una stima meno costosa e più affidabile del colesterolo LDL rispetto alle misurazioni dirette delle LDL commercialmente disponibili basate sull'immunoseparazione^[383]. Le misurazioni del colesterolo totale e LDL possono essere effettuate su un campione di sangue venoso ottenuto anche in condizioni di non digiuno, usando i metodi convenzionali di laboratorio. Le determinazioni del colesterolo effettuate su plasma (con EDTA come anticoagulante) sono di circa il 3% inferiori rispetto a quelle fatte su siero. Le misurazioni eseguite con un'apparecchiatura "desktop" su campioni ottenuti da puntura capillare del dito necessitano di un operatore ben addestrato, di un'attenta manutenzione e calibrazione e di un controllo esterno della qualità della misurazione. A causa di variazioni biologiche e di laboratorio, una valutazione affidabile delle concentrazioni del colesterolo plasmatico totale abituale necessita di misurazioni eseguite in tre diverse occasioni. Il colesterolo totale può essere misurato su un campione di sangue venoso ottenuto in condizioni di non digiuno e può essere utilizzato per valutare il rischio assoluto di malattia coronarica dai "Diagrammi del

rischio coronarico". Tuttavia, la misura del solo colesterolo totale fornisce un quadro incompleto del rischio coronarico e pertanto è auspicabile misurare il colesterolo totale, il colesterolo HDL e i trigliceridi dopo digiuno di 12 ore. Tali dosaggi andrebbero effettuati nei tre gruppi "a massima priorità" elencati nella Tab. 4. La concentrazione del colesterolo LDL può essere calcolata mediante la formula di Friedewald.

Il rischio di malattia coronarica viene meglio calcolato se si tiene conto delle concentrazioni plasmatiche di colesterolo legato sia alle LDL che alle HDL. Il rapporto colesterolo LDL/colesterolo HDL è, teoricamente, un buon indicatore di rischio. Tuttavia è evidente, dalla formula di Friedewald sopra descritta, che un errore fatto nella misurazione del colesterolo HDL influenzerà il calcolo del colesterolo LDL e rifletterà l'errore nella valutazione del rischio (un colesterolo HDL erroneamente elevato riduce la quantità di colesterolo calcolato come presente nelle LDL, e viceversa). È perciò più prudente usare, nella valutazione del rischio, il rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL. Un rapporto colesterolo totale/ colesterolo HDL >5 indica un aumentato rischio coronarico ed è particolarmente utile nella parte media della distribuzione del colesterolo (5,0- 6,5 mmoli/l o 190-250 mg/dl).

I trigliceridi plasmatici possono variare in modo sostanziale e rapidamente, per esempio a causa di introduzione di cibo o di alcool. Trigliceridi >2,0 mmoli/l (180 mg/dl) segnalano la necessità di misurazioni ripetute in condizioni di digiuno.

Le concentrazioni del colesterolo totale, del colesterolo LDL e del colesterolo HDL si riducono e i trigliceridi possono aumentare in pazienti con malattie acute quali un infarto miocardico acuto^[382,384,385] o dopo cardiocirurgia. Le modificazioni del colesterolo possono persistere anche per 3 mesi dopo un infarto miocardico acuto, ma una determinazione eseguita entro 24 ore dall'insorgenza dei sintomi rifletterà solitamente le concentrazioni premorbide. Il colesterolo totale dovrebbe pertanto essere misurato nel primo campione venoso ottenuto al momento del ricovero ospedaliero.

Dal momento che questa misurazione probabilmente sottostimerà la vera concentrazione di colesterolo prima dell'infarto miocardico, è importante determinare i lipidi a digiuno in tutti i pazienti non oltre 12 settimane dopo l'evento acuto.

Glicemia

Dal momento che un diabete non insulino-dipendente in precedenza non diagnosticato può essere un importante fattore di rischio di malattia coronarica e di altre malattie aterosclerotiche, la determinazione della glicemia a digiuno dovrebbe essere compresa negli esami di laboratorio eseguiti al momento della presentazione. La glicemia può essere elevata in caso di infarto miocardico o di altri eventi coronarici acuti, come risposta ad una situazione di stress o in seguito all'infusione di liquidi endovenosi contenenti glucosio; un aumento della glicemia osservato in queste circostanze necessita pertanto di un ulteriore controllo.

Quando la valutazione del rischio viene effettuata in soggetti asintomatici con anamnesi familiare positiva per diabete non insulino-dipendente, è opportuno includere la determinazione della glicemia a digiuno tra i test di laboratorio o persino eseguire un test orale di tolleranza al glucosio, con determinazioni della glicemia in condizioni basali e dopo 2 ore da un carico orale di 75 g di glucosio, per la diagnosi di un diabete latente o di una compromessa tolleranza al glucosio. In accordo con i nuovi criteri dell'American Diabetes Association^[275], la diagnosi di diabete viene posta in presenza di una glicemia a digiuno $\geq 6,1$ mmoli/l (110 mg/dl) in esami ripetuti o di un glucosio plasmatico $\geq 7,0$ mmoli/l (126 mg/dl). I criteri diagnostici di un'alterata tolleranza al glucosio nei soggetti con glicemia a digiuno normale sono: glicemia venosa a 2 ore dal carico di 6,7-10,0 mmoli/l (120-180 mg/dl), glucosio plasmatico a 2 ore dal carico di 7,8-11,1 mmoli/l (140-200 mg/dl).

Attività fisica e capacità di esercizio

Mediante un breve colloquio sull'attività fisica del soggetto al lavoro e nel tempo libero è possibile valutarne il livello di attività fisica generale e stabilire la necessità di fornire eventuali consigli per un suo aumento. Un test da sforzo, utilizzando il cicloergometro o il treadmill, permette una valutazione obiettiva della capacità di esercizio del soggetto e aggiunge pertanto ulteriori informazioni rispetto a quanto ottenuto dal colloquio. Il test da sforzo viene ampiamente utilizzato nella valutazione dei pazienti con malattia coronarica per diverse ragioni: per diagnosticare ischemia miocardica, per stratificare il rischio di eventi ischemici maggiori futuri, per selezionare i pazienti in previsione di una coronarografia, per valutare l'impatto della rivascolarizzazione o per valutare la risposta alla terapia farmacologica antianginosa. Una valutazione obiettiva della capacità di esercizio è quindi opportuna nella maggior parte dei pazienti con malattia coronarica. Il Gruppo di Lavoro sulla Fisiologia dell'Esercizio, la Fisiopatologia e l'Elettrocardiografia dell'European Society of Cardiology ha formulato linee guida per il test da sforzo nei pazienti con sintomi suggestivi di malattia coronarica o con malattia coronarica clinicamente nota^[386].

Dieta

I consigli dietetici costituiscono una parte essenziale della prevenzione per i pazienti con malattia coronarica e per i soggetti asintomatici ad alto rischio. Le informazioni circa la dieta abituale del paziente e l'identificazione di possibili errori alimentari sono alla base dei consigli dietetici. Un dettagliato colloquio sulla dieta non può facilmente essere incorporato nel programma di lavoro pratico del medico e la maggior parte dei medici non si occupa di questo aspetto dello stile di vita. È pertanto di valore considerevole l'assistenza da parte di un dietologo o di un operatore specializzato.

Tattamento del rischio

Modificazioni comportamentali

Prochaska e Di Clemente hanno proposto un modello di "modificazione a tappe"^[387,388] che dimostra che non tutti i pazienti sono egualmente pronti a modificare il loro comportamento in un dato momento, anche se essi sono stati tutti invitati a sottoporsi a screening e alla modificazione dei fattori di rischio. Tali autori sostengono che è importante valutare il comportamento del soggetto, le opinioni, le attitudini e le convinzioni sulla possibilità di cambiare da essi stessi percepita, il loro comportamento nei 6 mesi precedenti, nonché il contesto ambientale in cui essi proveranno a cambiare e a mantenere la modificazione dello stile di vita.

Vengono proposte cinque tappe: pre-contemplazione, contemplazione, preparazione, azione e mantenimento. Nella fase di pre-contemplazione, i soggetti non intendono modificare i loro comportamenti ad alto rischio nel prossimo futuro, ossia nei 6 mesi successivi. I soggetti possono essere in questa fase perchè (a) sono poco informati sulle conseguenze a lungo termine del loro comportamento; (b) sono scoraggiati circa le loro capacità di cambiare e non vogliono pensarci; (c) sono in posizione difensiva nei confronti di una pressione sociale al cambiamento. Quella della pre-contemplazione è una fase molto stabile. In essa i pazienti considerano i pro del loro comportamento a rischio come superiori ai contro. Quello della contemplazione è uno stadio in cui i soggetti hanno una seria intenzione di cambiare il loro comportamento entro i 6 mesi successivi. Tuttavia, nonostante le loro intenzioni, essi permangono tipicamente in questa fase per un lungo periodo di tempo, p.es. per 2 anni o più. Essi parlano di cambiamenti, ma cercano di rimandarli. Coloro che sostituiscono il pensiero all'azione vengono detti contemplatori cronici. I contemplatori considerano i pro e i contro del loro comportamento come praticamente equivalenti; pertanto, vi è una considerevole ambivalenza circa il cambiamento.

I soggetti in queste prime due fasi non dovrebbero entrare nei programmi di cambiamento comportamentale, p.es. cessazione dell'abitudine al fumo, programmi dietetici o riguardanti l'attività fisica. La maggior parte dei fumatori si trova in queste fasi. Essi dovrebbero invece essere informati, motivati e consigliati; ciò li aiuterà a muoversi verso la fase successiva, in cui i cambiamenti comportamentali vengono seriamente presi in considerazione.

Nella fase di preparazione, i soggetti si propongono di agire nel futuro prossimo, tipicamente entro il mese successivo. Essi hanno un piano d'azione e hanno solitamente fatto alcuni modesti cambiamenti comportamentali, come una riduzione del numero di sigarette fumate al giorno o una dieta lievemente diversa. In questa fase vi sono criteri sia comportamentali che intenzionali; i contro vengono valutati della stessa entità dei pro. In questa fase bisognerebbe fornire spunti per l'azione (p.es., la dimostrazione di associazioni tra stile di vita e sintomi, la malattia in altri membri della famiglia, le pressioni sociali e così via).

Un'evidente modificazione comportamentale nei 6 mesi precedenti caratterizza la fase dell'azione, una fase altamente instabile e nella quale si verifica il rischio massimo di rilassamento. Il criterio per raggiungere questo stadio è quello di aver effettivamente cambiato comportamento, per esempio aver cessato di fumare, a differenza della sola riduzione del fumo o del cambio di marca di sigarette, etc. Durante questo periodo si giocano molti dei processi di cambiamento e i fattori intrapersonali (p.es., efficacia percepita nei confronti di se stessi), interpersonali (p.es., supporto sociale) e ambientali (p.es., esposizione inevitabile ad ambienti con fumatori) associati a questi processi sono determinanti principali affinché il novello ex-fumatore possa procedere verso la fase successiva (mantenimento) oppure regredire verso la fase precedente. Ovviamente questo è il periodo critico, in cui tutte le strategie di intervento devono focalizzarsi sui processi sopra menzionati. Solitamente è disponibile moltissimo materiale istruttivo da parte delle fondazioni e delle associazioni cardiologiche nazionali, comprendente programmi di istruzione individualizzati, gruppi di supporto e strategie di buoni consigli. Il mantenimento si considera la fase compresa tra i 6 mesi dopo che un soggetto ha modificato il comportamento sino a circa 5 anni di mantenimento continuo. (NB: la maggior parte dei programmi di cessazione dell'abitudine al fumo considera come "successo" un periodo di astinenza continuo di 6 mesi/1 anno). Per esempio, i fumatori che sono passati con successo dall'azione al mantenimento dimostrano una graduale riduzione della tentazione globale, un minor uso dei processi cognitivo/ esperienziali e una maggiore confidenza e un maggior uso delle tecniche comportamentali, quali il controllo dello stimolo e il controcondizionamento, che aiutano le relazioni e il trattamento delle emergenze. Progettare modelli di cambiamento associati a recupero efficace potrebbe consentire che vengano fatti confronti tra fumo e problemi riguardanti l'alcool, al fine di sottolineare i principi generali che sono alla base delle modificazioni comportamentali efficaci. In sintesi, i programmi di modificazione comportamentale raggiungono percentuali di successo più elevate quando essi valutano la situazione di "disponibilità" del soggetto ad aderire al processo di cambiamento. Il modello delle "tappe di cambiamento" qui riesaminato viene sempre più utilizzato da parte degli operatori sanitari che devono trattare e/o inviare i pazienti per un'assistenza appropriata, dato che ha dimostrato il suo valore nel fornire "servizi" a quei soggetti che sono pronti a trarre benefici da essi.

Abitudine al fumo

Il fermo consiglio del medico che un paziente con malattia coronarica o altra malattia aterosclerotica dovrebbe smettere di fumare è il fattore più importante affinché inizi il processo di cessazione del fumo. Il momentum per la cessazione del fumo è particolarmente forte all'atto della diagnosi di malattia coronarica o di altra malattia aterosclerotica e in associazione ad un trattamento invasivo quale un bypass aortocoronarico o un'angioplastica coronarica transluminale percutanea. Il consiglio del medico è egualmente importante nell'aiutare i soggetti sani ad alto rischio a tentare di smettere di fumare. Smettere di fumare è un processo complesso e difficile, dato che questa abitudine è associata a dipendenza sia farmacologica che psicologica. Ciononostante, molti soggetti che smettono con successo affermano di farlo senza alcun programma speciale o trattamento. L'esplicito consiglio del medico di smettere completamente di fumare e l'accertarsi del fatto che il soggetto desidera cercare di farlo sono i primi passi decisivi. Passare brevemente in rassegna i rischi cardiovascolari e per la salute in genere del fumo, fornire la letteratura appropriata e accordarsi su un piano specifico che preveda controlli periodici sono le caratteristiche essenziali della versione "consiglio breve" circa la cessazione del fumo nella pratica clinica. Un riesame di 28 importanti studi riguardanti i consigli da parte dei medici statunitensi per smettere di

fumare ha dimostrato che, un anno dopo il “consiglio breve”, i tassi di cessazione erano pari al 3-13%, mentre dopo interventi più intensivi i tassi di cessazione aumentavano al 19-38%^[389,390]. I lettori vengono rinviati a specifiche raccomandazioni che descrivono i principi del “consiglio breve” e degli altri interventi per la cessazione dell'abitudine al fumo nella pratica clinica^[391-393]. Presso le cliniche ospedaliere e negli ambulatori della medicina di base, le infermiere sono un'importante risorsa riguardo al consiglio individuale di smettere di fumare. Medici e infermiere dovrebbero costituire un esempio per i loro pazienti non fumando essi stessi. I fumatori di pipa o sigari possono avere un rischio cardiovascolare in un certo senso minore rispetto ai fumatori di sigarette, principalmente perchè molti di essi tendono a non inalare il fumo. È comunque opportuno cercare di far sì che i pazienti con malattie aterosclerotiche e i soggetti ad alto rischio interrompano anche queste forme di fumo. Se un fumatore di sigarette diventa un fumatore di pipa o sigari, egli solitamente continua ad inalare, e pertanto questo cambiamento dovrebbe essere scoraggiato. Le gomme da masticare e i cerotti transdermici a base di nicotina sono stati ampiamente utilizzati per aiutare i soggetti che tentano di smettere di fumare a superare le prime difficili settimane (o mesi) di cessazione del fumo. Le meta-analisi degli studi sulla terapia sostitutiva con nicotina hanno dimostrato che l'impiego di gomme alla nicotina o di cerotti raddoppia la percentuale di cessazione nei confronti del placebo^[394]. Il successo iniziale è spesso seguito da una “recidiva”, ma dopo terapia sostitutiva con nicotina sono stati ottenuti tassi di cessazione del 10% o maggiori per un anno o più. Benché i cerotti alla nicotina si siano mostrati benefici e privi di effetti indesiderati nei pazienti con malattia coronarica^[395], è comunque ancora necessaria una certa cautela nell'uso di questa terapia sostitutiva. È obbligatorio sottolineare ai pazienti l'importanza di astenersi dal fumare in caso di impiego di tali preparazioni a base di nicotina, perché farlo potrebbe condurre ad un'esacerbazione dei sintomi. Il supporto da parte del coniuge e della famiglia è molto importante per la cessazione del fumo. Il coinvolgimento della famiglia nel processo di cessazione del fumo e nel far sì che altri membri fumatori della famiglia smettano insieme al paziente è di grande aiuto. In molti Paesi europei si è avuto uno sviluppo favorevole con la creazione di ambienti “privi di fumo”, comprendenti restrizioni al fumo negli ambienti di lavoro, nei veicoli di trasporto pubblico, nei ristoranti, etc. Queste modificazioni forniscono una migliore “atmosfera” affinché i tentativi di cessazione del fumo da parte dei singoli individui abbiano successo.

Modificazioni dietetiche

Tutti i pazienti con malattia coronarica o con altra malattia aterosclerotica e i soggetti ad alto rischio dovrebbero essere consigliati da professionisti sul cibo e sulle scelte alimentari che costituiscono una dieta associata al rischio minimo di malattia aterosclerotica. I medici dovrebbero sottolineare l'importanza della dieta in relazione alla riduzione del peso, della pressione arteriosa e del colesterolo, al controllo della glicemia nei pazienti diabetici e nel ridurre la tendenza alla trombosi. La dieta è parte integrante del trattamento del rischio. Il ruolo della famiglia è particolarmente importante in questo contesto, dato che la persona principalmente responsabile per l'acquisto e la preparazione dei cibi deve essere informata della necessità di scelte “sane” e del come queste scelte possono in pratica essere fatte.

È necessario spiegare inoltre la rilevanza dell'attività fisica nel raggiungere e nel mantenere un peso corporeo adeguato e nel modificare favorevolmente gli altri fattori di rischio.

Gli obiettivi dei consigli dietetici debbono essere definiti su base individuale, tenendo conto del sovrappeso, dell'assetto lipidico, dei livelli di pressione arteriosa e del diabete.

Per i pazienti e per i soggetti ad alto rischio, le scelte del cibo dovrebbero essere fatte in modo tale da ridurre l'apporto totale di grassi al 30% o meno dell'apporto calorico totale, da ridurre l'apporto di grassi saturi a meno di un terzo dei grassi totali e l'apporto di colesterolo a meno di 300 mg/die, con un aumento nell'uso dei grassi mono e poliinsaturi derivanti da fonti vegetali e marine e dei carboidrati complessi derivanti da frutta fresca, cereali e vegetali^[74,75,88-90].

La Tab. 1 riportata in Appendice fornisce alcuni esempi di scelte alimentari per una dieta sana ipolipidica. I cibi sono stati raggruppati in tre categorie: “cibi raccomandati”, “cibi da usare con moderazione” e “cibi da usare solo in casi eccezionali”.

Queste categorie potrebbero necessitare di modificazioni per ciascun Paese europeo, per tenere conto delle abitudini dietetiche nazionali e dei cibi disponibili. Nel presentare queste categorie alimentari, lo scopo è di incoraggiare quei soggetti la cui dieta è composta principalmente da “cibi da usare solo in casi eccezionali” e da “cibi da usare con moderazione”, per modificare le loro scelte a favore dei “cibi raccomandati”, con aggiunta di “cibi da usare con moderazione” per fornire una dieta salutare, bilanciata e con una buona accettazione.

L'intensità delle modificazioni dietetiche sarà influenzata dalla presenza di alterazioni dei livelli plasmatici di colesterolo LDL e degli altri lipidi. Per i soggetti sovrappeso è necessaria inoltre una restrizione calorica. Anche l'alcool dovrebbe essere considerato nel contesto dei consigli dietetici. Mentre si dovrebbe sempre suggerire moderazione nel consumo di alcool, potrebbe essere necessaria un'ulteriore restrizione nei soggetti sovrappeso (per ridurre l'apporto calorico), in particolare nei pazienti ipertesi. L'introduzione di sale (cloruro di sodio) dovrebbe essere anch'essa ridotta a meno di 5 g/die nei pazienti ipertesi.

Sottolineando l'importanza della dieta, i medici possono incoraggiare i pazienti e i soggetti ad alto rischio, nonché le loro famiglie, a raggiungere gli obiettivi dietetici sopra esposti. Per fornire questi consigli con professionalità, i medici necessitano di un'adeguata conoscenza della letteratura dietologica e di altro materiale per l'educazione pratica, al fine di tradurre gli obiettivi dietetici in abitudini alimentari pratiche. Per alcuni pazienti è necessaria una valutazione più completa delle abitudini dietetiche, associata a consulti specialistici che vanno al di là della competenza della maggior parte dei medici. Per i pazienti con dislipidemie gravi, diabete od obesità che non rispondono ai consigli del medico, è necessario ricorrere alla guida professionale dello specialista dietologo.

Riduzione del sovrappeso

La riduzione del sovrappeso non è facile, ma il suo ottenimento porta a risultati per molti aspetti notevoli. Un efficace calo ponderale necessita di una buona motivazione da parte del soggetto e di incoraggiamento e supporto a lungo termine da parte del medico, nonché di consigli appropriati circa gli aspetti pratici della riduzione del peso.

Come sopra esposto, una dieta ipocalorica ipolipidica è la componente cardine. Un'attività fisica regolare, adattata al benessere individuale e allo stato di salute, aiuta nella riduzione del peso e nel mantenimento della riduzione stessa. Un obiettivo realistico per la riduzione del peso dovrebbe essere valutato con un accordo tra medico e paziente. Un calo ponderale di 0,5-1 kg alla settimana costituisce una "velocità" ragionevole sino al raggiungimento del peso desiderabile.

Attività fisica

Un'attività fisica aerobica regolare ha effetti favorevoli sul peso corporeo, sulla pressione arteriosa, sui lipidi plasmatici, sulla tolleranza al glucosio e sulla sensibilità all'insulina, e può anche avere un effetto protettivo diretto contro lo scatenarsi di eventi cardiaci acuti. Inoltre, un esercizio regolare ha effetti psicologici favorevoli. Poche occupazioni, nella società moderna industrializzata, richiedono un carico di lavoro compatibile con il mantenimento di un buon benessere cardiovascolare. Pertanto praticare un sufficiente esercizio aerobico durante il tempo libero è divenuto una parte importante di uno stile di vita sano e della prevenzione della malattia coronarica^[141].

Le raccomandazioni sull'attività fisica debbono stabilirne l'intensità, la durata e la frequenza. L'intensità dell'esercizio, per i soggetti sani, viene meglio definita in termini di frequenza cardiaca target durante esercizio massimale, che dovrebbe essere pari al 60-75% della frequenza cardiaca massimale media prevista per l'età (Tab. 8). Questa frequenza cardiaca target viene facilmente raggiunta con esercizi che coinvolgono l'uso di ampie masse muscolari. Camminare in fretta, andare in bicicletta, fare jogging, giardinaggio, nuoto, tennis, pallavolo, sci da fondo, danza aerobica e saltare la corda sono esempi di queste attività ed esercizi. La durata dell'attività fisica dovrebbe essere, preferibilmente, di 30-40 min, compresi 10 min della fase di riscaldamento prima dei 20-30 min della fase aerobica, seguiti da 5-10 min di recupero alla fine; la frequenza dovrebbe essere di 4-5 volte alla settimana. Alternativamente, con l'aumento della durata dell'esercizio aerobico, sono sufficienti 2-3 volte alla settimana. Quando un soggetto in precedenza sedentario desidera diventare fisicamente attivo, sia l'intensità che la durata dell'esercizio aerobico debbono essere basse all'inizio, con un aumento parallelo al miglioramento del benessere fisico ottenuto. Le raccomandazioni sull'attività fisica per i pazienti con malattia coronarica già diagnosticata debbono basarsi su un giudizio clinico globale, compresi i risultati del test da sforzo. I pazienti con angina pectoris stabile spesso ottengono un marcato beneficio soggettivo da un esercizio regolare e gradualmente in aumento, ma il loro trattamento medico antianginoso deve essere ottimizzato prima di iniziare un tale programma. L'intensità e la durata dell'attività dovrebbero essere basse all'inizio e aumentate gradualmente in accordo con i limiti imposti dai sintomi indotti dall'esercizio. Le frequenze cardiache target per l'esercizio aerobico nei soggetti sani, fornite nella Tab. 8, non sono applicabili ai pazienti trattati con β -bloccanti e, in generale, l'intensità dell'esercizio nei pazienti con sintomi anginosi non dovrebbe essere troppo "ambiziosa". I pazienti reduci da infarto miocardico acuto o da altri eventi ischemici cardiaci e, analogamente, i pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica o a bypass aortocoronarico dovrebbero essere avvertiti circa l'opportunità di un programma di attività fisica accettabile con incremento graduale.

Tabella 8 Frequenza cardiaca auspicabile durante esercizio fisico, a seconda dell'età^[223]

Età (anni)	Frequenza cardiaca (bpm)*
20-29	115-145
30-39	110-140
40-49	105-130
50-59	100-129
60-69	95-119

*Corrisponde al 60-75% della frequenza cardiaca massima media prevista per l'età

Quando vengono forniti chiare prescrizioni e incoraggiamento da parte del medico curante, molti pazienti possono fare ciò per conto proprio. Materiale iconografico e audiovisivo è un'utile aggiunta ai consigli verbali.

Molti pazienti con malattia coronarica trarranno beneficio da un programma organizzato di riabilitazione fornito da un team multidisciplinare. Un tale programma può essere proposto su base ambulatoriale o di ricovero ospedaliero in speciali reparti di riabilitazione, come avviene nella tradizione dei Paesi centroeuropei. Tali programmi di riabilitazione, oltre all'esercizio fisico sotto controllo medico, forniscono una buona opportunità per una valutazione globale dello stato di rischio coronarico del paziente e per consigliare il paziente stesso con misure atte alla riduzione del rischio.

Da parte del Gruppo di Lavoro sulla Riabilitazione dell'European Society of Cardiology^[396] e di altri gruppi di esperti in questo settore^[397] sono state formulate raccomandazioni dettagliate per la prescrizione di esercizio e riabilitazione per i pazienti cardiopatici, nonché per le attività da svolgere nel tempo libero secondo le proprie preferenze.

Pressione arteriosa

Le linee guida sul trattamento dell'ipertensione differiscono lievemente tra di loro nella definizione dell'ipertensione e nella sua

suddivisione negli stadi "borderline", lieve, moderata, o grave^[398,399]. Come stabilito nel 1996 nel report del Comitato di Esperti sul controllo dell'ipertensione dell'OMS^[400], tutte le definizioni di ipertensione sono necessariamente arbitrarie, poiché il rischio di malattia cardiovascolare aumenta in modo lineare con l'aumento della pressione arteriosa iniziando già da livelli che vengono considerati normali. La linea divisoria tra soggetti "normotesi" e "ipertesi" può essere solo determinata operativamente mediante studi interventistici che dimostrino a quale livello di pressione il trattamento è benefico.

Tuttavia, la decisione di iniziare un trattamento farmacologico dipende non solo dal livello di pressione arteriosa, ma anche dal rischio cardiovascolare globale, che deve essere valutato mediante anamnesi, esame obiettivo ed esami di laboratorio al fine di identificare (1) la presenza di malattia cardiovascolare clinicamente manifesta, (2) la coesistenza di altri fattori di rischio cardiovascolare e (3) la presenza di malattia cardiovascolare subclinica o di danno agli organi bersaglio. La presenza di malattia cardiovascolare clinicamente manifesta (infarto miocardico, angina pectoris, attacchi ischemici transitori, ictus, insufficienza renale, etc.) fa sì che l'ipertensione sia grave, indipendentemente dal livello di pressione arteriosa. La coesistenza di altri fattori di rischio cardiovascolare (abitudine al fumo, aumento del colesterolo plasmatico, diabete, anamnesi familiare di malattia cardiovascolare precoce) aggiunge molto al rischio associato anche ad un lieve aumento della pressione arteriosa (si vedano i "Diagrammi del rischio coronarico"). Ciò è indipendente dalla presenza o meno di una malattia cardiovascolare clinicamente manifesta o di danno agli organi bersaglio. I marker di danno agli organi bersaglio, quali ipertrofia ventricolare sinistra, marcata riduzione della velocità di filtrazione glomerulare, proteinuria ed emorragie e/o essudati retinici con o senza papilledema, sono associati anch'essi a un aumentato rischio ad ogni livello di pressione arteriosa. Pertanto, nei pazienti ipertesi, è necessario eseguire sempre un elettrocardiogramma, una radiografia del torace, una determinazione della creatinina sierica, un esame delle urine ed un esame del fundus oculi. È stato recentemente dimostrato che l'ecocardiografia è un marker più sensibile di ipertrofia ventricolare sinistra rispetto all'elettrocardiografia e un'ipertrofia ventricolare sinistra "ecocardiografica" è risultata con certezza associata ad un marcato aumento della morbilità e della mortalità cardiovascolare^[401-403]. Lo stesso dicasi per la micro-albuminuria nei pazienti diabetici^[404] e non diabetici^[405]. Pertanto, ogniquale sia possibile, sarebbe opportuno eseguire un ecocardiogramma e una o più determinazioni dell'escrezione umana di albumina. Il valore clinico di altri possibili marker di danno agli organi bersaglio, quali un aumentato spessore della parete carotidea all'esame ecografico e una ridotta distensibilità arteriosa, deve ancora essere stabilito.

Quali pazienti trattare?

Sebbene la maggior parte degli studi randomizzati sul trattamento dell'ipertensione abbia definito e trattato i pazienti sulla base dei soli valori di pressione arteriosa diastolica, vi è oggi accordo sul fatto che anche i valori di sistolica debbono essere considerati nel definire e nel trattare l'ipertensione, perché (1) negli studi epidemio-logici, il rischio cardiovascolare è strettamente associato ai valori di pressione sistolica, forse ancor di più che a quelli di pressione diastolica; e (2) alcuni degli studi interventistici sull'ipertensione indicano che gli eventi cardiovascolari sono più strettamente correlati alla pressione sistolica raggiunta che alla pressione diastolica. I risultati favorevoli dei recenti studi sull'ipertensione sistolica isolata hanno aggiunto ulteriori dimostrazioni circa l'importanza della pressione sistolica nella valutazione del rischio^[198,199]. Pertanto, nelle recenti raccomandazioni sul trattamento dell'ipertensione, la pressione sistolica e la pressione diastolica godono della stessa attenzione. La Fig. 2 sottolinea l'approccio suggerito al trattamento della pressione arteriosa nella prevenzione primaria della malattia coronarica, sulla base delle seguenti stratificazioni del rischio per i valori di pressione sistolica e diastolica: (1) nei pazienti che si presentano con ipertensione grave è necessario prendere in considerazione la possibilità di un'ipertensione secondaria (ipertensione reno-vascolare, malattia renale, iperaldosteronismo primario, feocromocitoma) e inviare il paziente a uno specialista; (2) nei soggetti con rischio coronarico globale $\geq 20\%$ per i 10 anni successivi o superiore al 20% se proiettato ai 60 anni d'età, la pressione arteriosa dovrebbe essere mantenuta $< 140/90$ mmHg mediante consigli sullo stile di vita e, se necessario, mediante trattamento farmacologico; (3) nei soggetti ipertesi con rischio coronarico globale $< 20\%$, la decisione sull'opportunità o meno di iniziare il trattamento e la velocità con cui farlo dipenderanno dall'entità dell'aumento della pressione arteriosa rispetto al normale, dall'esistenza di malattie cardiovascolari subcliniche e/o dalla presenza di danno agli organi bersaglio. Se la pressione sistolica è ≥ 180 mmHg e/o se la diastolica è ≥ 100 mmHg, i consigli sullo stile di vita e il trattamento farmacologico dovrebbero essere istituiti nel più breve tempo possibile. Lo stesso vale anche per i pazienti con modesti aumenti della pressione arteriosa (pressione diastolica ≥ 90 mmHg e/o pressione sistolica ≥ 140 mmHg) in presenza di malattia subclinica o di danno agli organi bersaglio. Se, al contrario, la pressione arteriosa è solo modestamente elevata (diastolica 90-99 mmHg e/o sistolica 140-179 mmHg) e non vi è malattia subclinica o danno agli organi bersaglio, la pressione arteriosa dovrebbe essere ripetutamente misurata per un periodo di tempo abbastanza lungo da superare il problema della variabilità spontanea della pressione arteriosa e per consentire una valutazione più precisa della pressione arteriosa "abituale" del paziente. Se dopo questo periodo (durante il quale saranno stati dati consigli circa lo stile di vita) la pressione diastolica resta ≥ 95 mmHg e/o la sistolica ≥ 160 mmHg, andrebbe iniziato un trattamento farmacologico. Se la pressione diastolica si riduce a valori compresi tra 90 e 94 mmHg o la sistolica si riduce a valori compresi tra 140 e 159 mmHg, bisognerebbe proseguire con i consigli sullo stile di vita e la pressione andrebbe monitorata con frequenti misurazioni. Se i valori si riducono a < 90 di diastolica e a < 140 di sistolica, sarebbe prudente proseguire con i consigli sullo stile di vita e misurare la pressione arteriosa almeno ogni 5 anni. (4) I soggetti con una pressione sistolica < 140 mmHg e con una pressione diastolica < 90 mmHg non necessitano normalmente di trattamento antipertensivo. Tuttavia, alcune linee guida sottolineano che pressioni diastoliche comprese tra 85 e 89 mmHg comportano un aumentato rischio cardiovascolare se confrontate con valori minori, e definiscono questa condizione come "normalealta". Pertanto, un livello ottimale di pressione arteriosa può essere < 85 mmHg per la diastolica e < 120 mmHg per la sistolica, e questo è il caso dei giovani adulti (< 20 anni), in cui il danno dell'esposizione per tutta la vita ad una pressione anche lievemente elevata può essere maggiore. Nei soggetti con nefropatia diabetica e malattia parenchimale renale, il trattamento farmacologico antipertensivo deve essere iniziato con certezza a livelli di pressione diastolica < 90 mmHg, dato che è stato dimostrato che la protezione renale viene raggiunta a valori < 85 e persino inferiori a 80 mmHg^[406-409]. Anche nel danno renale dovuto a ipertensione essenziale, particolarmente nei soggetti di razza nera, si dovrebbe tenere conto di questi valori^[408]. La pressione sistolica e la pressione diastolica solitamente vanno di pari passo in ciascuno "strato" di rischio cardiovascolare. Tuttavia, in alcuni casi può verificarsi una disparità, cioè la pressione diastolica può essere in uno strato di rischio superiore o inferiore rispetto alla sistolica. La pressione diastolica può anche essere normale in situazioni in cui la pressione sistolica è con certezza elevata.

L'ipertensione sistolica isolata può essere osservata negli adolescenti e nei giovani, ma è particolarmente comune negli anziani. L'ipertensione sistolica isolata negli anziani non solo comporta un rischio cardiovascolare aggiuntivo, ma è stato oggi dimostrato che la riduzione farmacologica della pressione sistolica elevata conduce ad un effetto benefico considerevole in termini di riduzione della morbilità e della mortalità da complicanze cerebrovascolari e cardiache^[198,199]. Pertanto l'ipertensione sistolica isolata dell'anziano rappresenta una condizione che necessita di trattamento, sia con modificazione dello stile di vita che con terapie farmacologiche. Il trattamento farmacologico dovrebbe essere iniziato ogniqualvolta la pressione sistolica sia persistentemente ≥ 160 mmHg, indipendentemente dal valore di pressione diastolica.

Come trattare?

Stile di vita. È noto che alcuni interventi sullo stile di vita hanno un effetto antipertensivo. Il trattamento basato solo su questi interventi può essere sufficiente per i pazienti con pressione arteriosa lievemente elevata e, come prima sottolineato, dovrebbe essere sempre perseguito anche nei pazienti in trattamento farmacologico, poiché il dosaggio degli antipertensivi necessario per un buon controllo pressorio può essere ridotto dalle misure sullo stile di vita. Dal momento che la compliance a lungo termine alle modificazioni dello stile di vita può essere scarsa, sono necessari frequenti "rinforzi" in occasione delle misurazioni della pressione arteriosa.

Gli interventi sullo stile di vita comprendono: riduzione del peso nei soggetti sovrappeso; riduzione nell'uso di cloruro di sodio a meno di 5 g/die; restrizione del consumo di alcool a non più di 10-30 g/die di etanolo nell'uomo (1-3 bicchierini standard di liquore, 1-3 bicchieri di vino o 1-3 bottigliette di birra) e di 10-20 g/die nella donna (1-2 di queste bevande al giorno); e attività fisica regolare nei soggetti sedentari.

Poiché il fumo di tabacco ha un effetto particolarmente sfavorevole sul rischio cardiovascolare dei pazienti ipertesi, è necessario tentare in tutti i modi di aiutare i fumatori ipertesi a smettere di fumare. Poiché l'effetto pressorio acuto del fumo può aumentare la pressione arteriosa durante il giorno^[410], ciò può anche favorire direttamente il controllo della pressione arteriosa, almeno nei forti fumatori. L'ipertensione si associa spesso ad alterazioni dei lipidi plasmatici. Anche in assenza di una marcata dislipidemia, è prudente avvertire i pazienti ipertesi di modificare la loro dieta in rapporto al contenuto e alla composizione dei grassi, come descritto nella sezione dedicata alla dieta.

I contraccettivi ormonali steroidei possono aumentare la pressione arteriosa e pertanto si dovrebbero considerare alternative contraccettive per le donne ipertese in età fertile. La terapia sostitutiva ormonale postmenopausale non influenza solitamente i livelli di pressione arteriosa, ma è necessario un frequente monitoraggio dei valori pressori se tale terapia viene intrapresa in donne ipertese.

Farmaci antipertensivi Gli studi randomizzati sul trattamento antipertensivo hanno dimostrato i benefici della riduzione della pressione arteriosa mediante farmaci antipertensivi^[389,411]. Sebbene tali studi abbiano usato diuretici e β -bloccanti come farmaci di prima scelta, in tutti il controllo della pressione arteriosa è stato talvolta ottenuto con l'uso di farmaci aggiuntivi, con una percentuale sostanziale di pazienti che assumeva una terapia di associazione con due o tre farmaci^[421]. Inoltre, nella maggior parte degli studi il beneficio è risultato correlato al grado di riduzione della pressione. Quanto minore era la pressione sistolica o diastolica raggiunta, tanto maggiore era la riduzione dell'incidenza delle complicanze cardiovascolari^[413]. Pertanto, non vi è dimostrazione del fatto che i benefici siano dovuti ai diuretici o ai bloccanti piuttosto che alla riduzione della pressione arteriosa di per sé^[399]. Ciò è stato recentemente confermato da studi prospettici controllati con placebo che hanno dimostrato che trattamenti antipertensivi basati sui calcio antagonisti riducono anch'essi la mortalità e la morbilità cardiovascolare^[199,414]. Inoltre, un ampio studio controllato ha recentemente dimostrato che trattamenti antipertensivi basati su un ACE-inibitore influenzano la morbilità cardiovascolare e gli eventi fatali nello stesso modo rispetto ai farmaci tradizionali^[415]. Si possono raccomandare diverse classi di farmaci per il trattamento di prima scelta dell'ipertensione lieve. Esse possono essere elencate in quest'ordine, a seconda dei benefici dimostrati negli studi sulla morbilità e sulla mortalità: diuretici, β -bloccanti, calcio antagonisti, ACE-inibitore e bloccanti del recettore alfa-adrenergico. Quando il primo farmaco scelto provoca effetti collaterali o non è abbastanza efficace, bisognerebbe somministrare un farmaco di una differente classe farmacologica. Quando il primo farmaco scelto è solo parzialmente efficace, è necessario aggiungere un altro farmaco di un'altra classe farmacologica. Associazioni che si sono dimostrate efficaci e con un favorevole profilo di tolleranza sono: (1) un diuretico con un β -bloccante, un ACE-inibitore o un β -bloccante, (2) un β -bloccante e un calcio antagonista diidropiridinico, e (3) un ACE-inibitore e un calcio antagonista. I diuretici e gli ACE-inibitori dovrebbero essere somministrati preferibilmente nei pazienti con scompenso cardiaco clinicamente evidente; i β -bloccanti o i calcio antagonisti nei pazienti con angina pectoris; i β -bloccanti nei pazienti con un pregresso infarto miocardico e gli ACE-inibitori in quelli con un pregresso infarto miocardico che abbiano una disfunzione ventricolare sinistra; gli ACE-inibitori, i calcio antagonisti o gli alfa-bloccanti nei soggetti con un elevato profilo di rischio cardiovascolare a causa di dislipidemia e/o insulino-resistenza. Recentemente, l'armamentario dei farmaci antipertensivi si è allargato con l'aggiunta degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Questi farmaci sono ben tollerati, e ciò può influenzare favorevolmente la compliance dei pazienti al trattamento. Il loro impiego come prima scelta nel trattamento dell'ipertensione, tuttavia, dovrebbe attendere il completamento degli studi che valutano la loro capacità di ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare e/o di prevenire, o di far regredire, il danno agli organi bersaglio.

Valori target di pressione arteriosa Un grande problema nel trattamento dell'ipertensione è che non è ancora stata identificata, negli studi condotti a tutt'oggi, la pressione arteriosa ottimale che deve essere raggiunta mediante trattamento. Non vi è dubbio, tuttavia, che la pressione diastolica debba essere ridotta a 90 mmHg. Valori minori, sino a 80 mmHg, sono desiderabili o necessari nei pazienti ipertesi giovani e nei pazienti con nefropatia diabetica (o danno renale da qualsiasi causa), in cui la protezione renale può verificarsi a valori persino inferiori a 80 mmHg. La pressione arteriosa ottimale dovrebbe essere pure inferiore nei pazienti diabetici ipertesi senza evidenza di nefropatia, poiché nello studio HOT^[293] il sottogruppo di ipertesi diabetici randomizzato a raggiungere una pressione diastolica < 80 mmHg ha avuto una riduzione della morbilità e della mortalità cardiovascolare di circa il 50% rispetto al gruppo randomizzato a raggiungere una pressione diastolica < 90 mmHg. La pressione sistolica ottimale è meno certa, ma appare auspicabile anche qui una riduzione a valori attorno a 140 mmHg, o a 130 mmHg nei pazienti giovani e in quelli con diabete, se ben

tollerata. La possibilità che un'eccessiva riduzione della pressione arteriosa possa portare ad un aumento della morbilità e della mortalità, cioè il cosiddetto fenomeno di tipo curva a J^[416,417], viene oggi considerata improbabile, dato che (1) gli studi epidemiologici hanno mostrato che, nella popolazione generale e anziana, la morbilità cerebrovascolare e coronarica è in relazione lineare con la pressione diastolica sino anche a valori di 70 mmHg^[168]; (2) uno studio randomizzato controllato sull'ipertensione sistolica isolata nell'anziano ha dimostrato che la morbilità cardiovascolare è ridotta quando la pressione diastolica viene ridotta a <70 mmHg^[198]; e (3) lo studio HOT, in cui pazienti ipertesi sono stati randomizzati a raggiungere una pressione diastolica ≤90 mmHg, ≤85 mmHg o ≤80 mmHg, ha dimostrato l'assenza di un fenomeno di tipo curva a J all'interno di valori di pressione diastolica compresi tra 70 e 90 mmHg, sia sulla base dell'intention-to-treat che dei risultati on-treatment^[293]. In tutti i pazienti, tuttavia, la riduzione della pressione arteriosa va ottenuta con gradualità. Questo è particolarmente necessario nei pazienti anziani, nei pazienti con ipertensione sistolica isolata, nei pazienti con malattia aterosclerotica grave e nei pazienti diabetici. In questi soggetti andrebbe evitata un'eccessiva caduta ortostatica della pressione arteriosa e il valore ottimale di pressione arteriosa che può essere raggiunto dovrebbe essere stabilito sulla base del monitoraggio dei sintomi del paziente, della funzione degli organi vitali e del benessere soggettivo.

Durata del trattamento In genere, la terapia antipertensiva dovrebbe proseguire indefinitamente. La sua cessazione in pazienti che erano stati correttamente identificati come ipertesi è, in molti casi, seguita prima o poi dal ritorno della pressione ai livelli pretrattamento^[399,411,418]. Ciononostante, dopo un periodo prolungato di buon controllo dei valori pressori può essere fatto un tentativo di ridurre progressivamente e con cautela il dosaggio o il numero di farmaci usati, specie nei pazienti che osservano diligentemente le raccomandazioni sullo stile di vita. Tuttavia, i tentativi di ridurre il trattamento dovrebbero essere accompagnati da un monitoraggio accurato e continuo della pressione arteriosa, in particolare nei pazienti ad alto rischio e nei pazienti con danno agli organi bersaglio. Va ricordato che, nella pratica clinica generale, l'ipertensione non viene ben trattata e il numero di pazienti in cui la pressione arteriosa viene ridotta al di sotto di valori di 140/90 mmHg costituisce una minoranza della popolazione degli ipertesi^[418]. Aumentare la compliance al trattamento antipertensivo e raggiungere un più ampio controllo della pressione arteriosa nella popolazione rappresentano pertanto uno degli obiettivi principali della pratica clinica nel futuro.

Lipidi plasmatici

I "Diagrammi del rischio coronarico" mostrano che, per una data concentrazione di colesterolo, il rischio globale dipende criticamente dall'età, dal sesso e dal peso degli altri fattori di rischio. La malattia coronarica è rara nelle popolazioni con colesterolo totale <3,0-4,0 mmoli/l (115- 155 mg/dl), anche in presenza di altri fattori di rischio. Per contro, essa è inevitabile in pazienti non trattati con le più gravi forme di ipercolesterolemia familiare, anche in assenza di altri fattori di rischio. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti che si incontrano nella pratica clinica ha concentrazioni di colesterolo nel range rappresentato sul diagramma. In quest'ambito, le raccomandazioni terapeutiche devono basarsi non solo sulle misurazioni dei lipidi, ma anche sulla valutazione del rischio coronarico assoluto. Un colesterolo di 5,0-6,0 mmoli/l (190-230 mg/dl) può necessitare di terapia farmacologica in un paziente ad alto rischio globale di malattia coronarica, mentre un colesterolo di 7,0-8,0 mmoli/l (270-310 mg/dl) può non essere trattato in un soggetto a rischio globale basso. La Fig. 3 sottolinea l'approccio suggerito al trattamento dei lipidi nella prevenzione primaria della malattia coronarica. Il primo passo consiste nel valutare il rischio coronarico globale e nell'identificare quelle componenti del rischio che possono essere modificate. Se il rischio di malattia coronarica a 10 anni è di oltre il 20%, o è superiore al 20% se la combinazione dei fattori di rischio del paziente viene proiettata ai 60 anni d'età, è necessario un intervento aggressivo sullo stile di vita per tutti i fattori di rischio, compresi i lipidi. Per la popolazione in toto, il colesterolo totale ideale dovrebbe essere <5,0 mmoli/l (190 mg/dl), con un colesterolo LDL <3,0 mmoli/l (115 mg/dl), e il solo approccio giustificato è quello riguardante lo stile di vita, con particolare enfasi alla dieta. La maggior parte dei pazienti coronaropatici o con altre malattie aterosclerotiche ha un rischio di malattia coronarica a 10 anni >20% e in molti di essi tale rischio supera il 40%. La maggior parte di questi pazienti necessita di un trattamento farmacologico ipolipemizzante nonché di un orientamento dietetico adeguato.

Esclusione delle iperlipidemie secondarie

Le iperlipidemie secondarie ad altre condizioni sono frequenti e, per ovvie ragioni, debbono essere escluse prima di iniziare la dieta e soprattutto la terapia farmacologica. Esse comprendono l'abuso di alcool, l'ipotiroidismo, le malattie renali ed epatiche e il diabete, in particolare in presenza di una nefropatia. L'esclusione di queste forme richiede una valutazione clinica e una piccola batteria di test chimico-clinici quali il dosaggio dell'ormone tireostimolante, delle transaminasi, della gamma-GT, dell'albumina, del glucosio, dell'emoglobina glicosilata e della creatinina nel plasma; una misurazione del volume eritrocitario; e un dosaggio della glicosuria e della proteinuria. Quando possibile, i pazienti con malattie quali l'ipercolesterolemia familiare trarranno beneficio anche da una valutazione specialistica sulla fattibilità della diagnosi di genetica molecolare.

Monitoraggio

Scopo principale degli interventi sullo stile di vita e terapeutici tesi a modificare i lipidi plasmatici è la riduzione del colesterolo LDL e delle lipoproteine aterogene ad esso correlate. Pertanto, in accordo a ciò, le più importanti misurazioni da monitorare sono quelle del colesterolo totale e del colesterolo LDL. In alcune situazioni cliniche, in particolare nel trattamento dell'ipertrigliceridemia grave al fine di prevenire la pancreatite, è naturalmente più importante misurare e monitorare i trigliceridi.

Obiettivi

Le concentrazioni fisiologiche di colesterolo LDL sono probabilmente attorno a 1,0-2,0 mmoli/l (40-80 mg/dl), ma si è recentemente dibattuto se vi sia un beneficio clinico, derivante dal trattamento dietetico o farmacologico, a ridurle a <3,3 mmoli/l (125 mg/dl). La discussione origina dalle analisi posthoc dei risultati del CARE^[419] e del WOSCOPS^[213]. Tali analisi hanno suggerito che, al di sotto di questa soglia, non vi sarebbe un beneficio clinico ulteriore dalla riduzione del colesterolo, mentre la corrispondente analisi post-hoc

dei dati del 4S ha indicato l'assenza di questa soglia. Quest'ultimo risultato è in accordo con i risultati degli studi epidemiologici osservazionali^[420]. Sino a quando non saranno disponibili i risultati degli studi disegnati per rispondere a questa domanda, un approccio conservativo è quello di scegliere una concentrazione di LDL vicina ai 3,0 mmoli/l (pressoché 115 mg/dl) come scopo della terapia. La corrispondente concentrazione di colesterolo totale è di circa 5,0 mmoli/l (approssimativamente 190 mg/dl).

Questi due valori vengono suggeriti come obiettivi della terapia dietetica e, se necessario, farmacologica per pazienti con malattia coronarica e per pazienti ad alto rischio di sviluppare tale patologia. Un alto rischio di malattia coronarica viene definito come un rischio $>20\%$ a 10 anni o $>20\%$ quando proiettato ai 60 anni d'età. Gli stessi obiettivi si applicano ai soggetti sani a rischio più basso e molto basso di malattia coronarica, ma, in questi casi, essi dovrebbero essere ottenuti seguendo gli abituali interventi dietetici diretti alla popolazione generale.

Questa raccomandazione è differente da quella della maggior parte delle linee guida meno recenti per il fatto che sono stati forniti differenti obiettivi a seconda del grado di rischio. Vi sono due ragioni per queste attuali raccomandazioni. La prima è fisiopatologica. Non vi è ragione di ritenere che l'aterogenicità di una data concentrazione di colesterolo o colesterolo LDL plasmatico dipenda dal fatto che si sia verificato o meno un infarto miocardico. La seconda ragione è la semplicità. Un colesterolo totale $<5,0$ mmoli/l e un colesterolo LDL $<3,0$ mmoli/l sono facili da ricordare. L'accuratezza della conversione in mg/dl è stata sacrificata anche per ragioni di semplicità. Un colesterolo di 5,0 mmoli/l è uguale a 193 mg/dl, ma non vi è una sostanziale perdita di significato biologico arrotondando quel numero a 190. Analogamente, 3,0 mmoli/l uguale 116 mg/dl, cifra che può essere arrotondata a 115 mg/dl. Questa raccomandazione per il colesterolo totale e per il colesterolo LDL desiderabili necessita di due precisazioni. In primo luogo, l'intensità con la quale questi obiettivi vengono perseguiti deve essere valutata sulla base del calcolo del rischio coronarico assoluto. E ovviamente più importante raggiungere questi obiettivi in un paziente con malattia coronarica, o in un soggetto con un rischio coronarico $\geq 20\%$ a 10 anni, che in un soggetto con un rischio a 10 anni $<20\%$. In secondo luogo, gli obiettivi non possono essere raggiunti con la stessa facilità in tutti i pazienti. Nella situazione clinica più comune che richiede farmaci ipolipemizzanti, i pazienti hanno malattia coronarica, oppure sono a rischio assoluto elevato di malattia coronarica, e presentano concentrazioni lipidiche plasmatiche che sono solo lievemente anormali. Essi possono raggiungere le concentrazioni citate di colesterolo e di colesterolo LDL piuttosto facilmente con la dieta e con dosi moderate di farmaci. Nei casi in cui il colesterolo e il colesterolo LDL desiderabili non sono stati raggiunti, è importante aumentare la dose della terapia ipolipemizzante sino al massimo, e certamente usare un dosaggio non inferiore rispetto al massimo utilizzato negli studi clinici che hanno dimostrato l'effetto benefico della terapia ipocolesterolemizzante. Una minoranza di pazienti presenta disturbi gravi del metabolismo lipidico a causa di disordini genetici quali l'ipercolesterolemia familiare. Anche con regimi farmacologici costituiti da due o tre farmaci, ottenere una concentrazione di colesterolo LDL di 3,0 mmoli/l (115 mg/dl) può essere assai difficile. Questi pazienti trarranno beneficio comunque nella misura in cui il colesterolo verrà ridotto mediante terapia farmacologica massimale, anche se essi non raggiungeranno gli obiettivi del trattamento. Per esempio, alle dosi usate negli studi di prevenzione coronarica primaria e secondaria, si otterrebbe una riduzione del colesterolo totale e del colesterolo LDL rispettivamente pari a circa il 20% e il 30%. Per le ragioni già esposte, non vi sono dimostrazioni sufficienti per giustificare obiettivi terapeutici riguardanti i trigliceridi e il colesterolo HDL. Al contrario, queste misurazioni dovrebbero essere effettuate per identificare i soggetti ad alto rischio di malattia coronarica^[421]. Una concentrazione plasmatica di colesterolo HDL $<1,0$ mmole/l (40 mg/dl) e di trigliceridi $>2,0$ mmoli/l (180 mg/dl) identifica i soggetti ad alto rischio. Un rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL >5 è anch'esso un marker di più elevato rischio.

Le misurazioni dei trigliceridi dovrebbero essere utilizzate anche per guidare la scelta della terapia farmacologica.

Trattamento

Dieta. Tutti i pazienti con malattia coronarica ad alto rischio dovrebbero seguire le raccomandazioni dietetiche già esposte.

Farmaci. L'attuale armamentario di farmaci ipolipemizzanti comprende gli inibitori dell'HMG CoA-reduttasi (statine), i fibrati, i sequestranti degli acidi biliari (resine) e l'acido nicotinico e i suoi derivati. In diverse misure, essi sono stati tutti usati negli studi angiografici e hanno dimostrato effetti benefici, riducendo la progressione della malattia coronarica. Negli studi è stato anche dimostrato che tutte e quattro le classi di farmaci, ma non tutti i farmaci all'interno di ciascuna classe, riducono l'infarto miocardico e la morte improvvisa. La dimostrazione più convincente, proveniente sia da studi angiografici che da studi con end point clinici, è stata comunque ottenuta negli studi più recenti che hanno utilizzato i più potenti ipolipemizzanti, cioè le statine. Questa classe di farmaci ha anche a tutt'oggi il miglior profilo di sicurezza ed è la più facile da usare. Attualmente, pertanto, le statine costituiscono i farmaci di prima scelta.

L'acido nicotinico e le resine sono stati impiegati in alcuni studi che hanno dimostrato una riduzione della malattia coronarica^[422], ma essi possono essere difficili da usare a causa di effetti collaterali immediati quali flushing, nel caso dell'acido nicotinico, e stipsi nel caso delle resine. Per contro, i fibrati sono facili da usare ed è stato dimostrato che essi sono in grado di ridurre la progressione della malattia coronarica e di prevenire l'infarto miocardico. Si discute ancora, tuttavia, del fatto che essi potrebbero aumentare la mortalità non coronarica, e la pubblicazione dei risultati di un ampio studio clinico sul bezafibrato nella prevenzione secondaria è perciò attesa con interesse^[266].

Le statine mostrano differenze riguardo al grado di riduzione del colesterolo LDL. Vi sono dimostrazioni fisiologiche ed epidemiologiche che suggeriscono che il colesterolo LDL dovrebbe essere ridotto nella misura maggiore possibile, ma le analisi delle correlazioni tra modificazioni lipidiche ed eventi clinici negli studi con ampie casistiche sono tra loro in disaccordo^[213,214,419]. Si tratta tuttavia di analisi post-hoc dei dati degli studi e una risposta definitiva a questa domanda deve venire da studi prospettici, disegnati per valutare se, per esempio, il 20% o il 40% di riduzione del colesterolo fornisca la protezione migliore. Tali studi stanno per essere intrapresi. Altre differenze sono rilevabili circa le proprietà aggiuntive quali possibili effetti antitrombotici e antiproliferativi, come dimostrato negli esperimenti di laboratorio e clinici.

Alcune di queste proprietà sono assai importanti, ma va ricordato che la base sperimentale per queste osservazioni è molto scarsa, se confrontata con quella dei grandi studi con end point clinici sui quali la pratica clinica dovrebbe basarsi. Questi studi hanno dimostrato un effetto protettivo efficace da parte delle statine in particolare, ma vi sono dimostrazioni in tal senso anche per l'acido nicotinico, le resine a scambio ionico e, con le limitazioni sopra esposte, per alcuni dei fibrati. Concentrazioni di trigliceridi $>10,0$

mmoli/l sono, in larga misura, attribuibili ai chilomicroni secreti dall'intestino tenue.

Le cause più comuni di chilomicronemia sono il diabete e l'abuso di alcool. La chilomicronemia risponde poco al trattamento farmacologico ipolipemizzante. Le concentrazioni di trigliceridi fluttuano inoltre notevolmente ed è difficile valutare gli effetti, se mai ve ne sono, del trattamento con ipolipemizzanti. Il controllo dell'introduzione di alcool e di grassi dietetici e, se possibile, il trattamento del diabete con insulina sono pertanto più importanti rispetto ai farmaci ipotrigliceridemizzanti. Questi farmaci agiscono meglio a concentrazioni di trigliceridi comprese tra 2,0 e 10,0 mmoli/l (180 e 900 mg/dl). Ciò va contro l'intuizione di molti clinici, dato che, nella maggior parte delle altre situazioni cliniche, i farmaci vengono riservati per i casi più gravi.

Le statine, le resine e l'acido nicotinico riducono efficacemente il colesterolo LDL, mentre l'effetto dei fibrati sul colesterolo LDL è solo modesto. Il colesterolo HDL viene aumentato lievemente o moderatamente dalle statine e dalle resine, e più sostanzialmente dall'acido nicotinico e soprattutto dai fibrati.

Le resine tendono ad aumentare i trigliceridi e non sono adatte nelle iperlipidemie combinate (miste), a meno che venga somministrato anche un farmaco con azione ipotrigliceridemizzante. I trigliceridi vengono ridotti moderatamente dalle statine e sostanzialmente dai fibrati e dall'acido nicotinico.

Dal momento che le lipoproteine plasmatiche, specie quelle che veicolano molti trigliceridi, rispondono diversamente a questi farmaci, la scelta dell'ipolipemizzante nella pratica clinica dovrebbe tener conto della concentrazione di trigliceridi.

Le resine dovrebbero essere impiegate solo quando i trigliceridi sono <2,0 mmoli/l (180 mg/dl) oppure in associazione a un farmaco ipotrigliceridemizzante.

Le statine sono la prima scelta nei pazienti con trigliceridi sino a 5,0 mmoli/l (450 mg/dl).

Quando i trigliceridi sono compresi tra 5,0 e 10,0 mmoli/l (450 e 900 mg/dl), si possono usare come prima scelta fibrati o statine e la niacina è un buon farmaco in pazienti selezionati. Quando i trigliceridi superano i 10,0 mmoli/l (900 mg/dl), i farmaci ipotrigliceridemizzanti non sono generalmente utili.

Al contrario, i trigliceridi dovrebbero essere ridotti mediante restrizione alcolica, trattamento del diabete con insulina e severa restrizione dei grassi a catena lunga di origine sia animale che vegetale.

I farmaci possono essere utilizzati in associazione. Nell'ipercolesterolemia familiare, per esempio, può essere necessaria un'associazione tra resine e statine, o anche un regime di triplice associazione (statine, resine, acido nicotinico), al fine di ottenere una soddisfacente riduzione del colesterolo LDL.

Una questione pratica importante è quando iniziare il trattamento ipolipemizzante dopo un infarto miocardico. A tutt'oggi non vi sono dati degli studi che "obbligano" ad iniziare il trattamento nella fase acuta della malattia o subito dopo. Teoricamente, pertanto, per il trattamento farmacologico si potrebbe attendere sino a 3 mesi, quando i lipidi a digiuno possono essere valutati in modo attendibile, e nel frattempo dovrebbero essere istituiti solo interventi dietetici. In pratica, tuttavia, molti pazienti non saranno più in cura da un cardiologo al momento della valutazione dell'effetto dell'intervento dietetico sui lipidi. Ciò spesso significa che il trattamento farmacologico non verrà mai preso in considerazione. Alcuni medici iniziano quindi il trattamento in ospedale, solitamente con una statina, sulla base del livello iniziale di colesterolo. Un trattamento farmacologico così precoce dovrebbe ancora essere associato ad un efficace intervento dietetico. La strategia per assicurarsi che si raggiungano le concentrazioni desiderabili di lipidi deve ovviamente tenere conto dell'organizzazione delle cure mediche in ciascun Paese.

LDL aferesi Alcuni rari pazienti con iperlipidemie gravi, specie ipercolesterolemia familiare omozigote, necessitano di valutazione specialistica circa la necessità di LDL aferesi. Mediante questa tecnica assai costosa, ma efficace, le LDL vengono rimosse dal plasma durante circolazione extracorporea settimanalmente oppure ogni 15 giorni.

Glicemia

Vi sono dimostrazioni convincenti, derivanti dagli studi controllati randomizzati, che un buon controllo della glicemia può prevenire o ritardare il verificarsi delle complicanze microvascolari del diabete nei pazienti con diabete insulino-dipendente^[283]. Vi è anche dimostrazione, derivante dagli studi, che una terapia insulinica intensiva può prevenire la progressione delle complicanze microvascolari nei pazienti con diabete non insulino-dipendente^[423]. Pertanto, un buon controllo della glicemia è importante in entrambi i tipi di diabete per la prevenzione delle complicanze microvascolari. Tuttavia, non vi è a tutt'oggi dimostrazione disponibile in letteratura dell'effetto del buon controllo glicemico sul rischio di malattia coronarica o di altre malattie aterosclerotiche, ma osservazioni epidemiologiche in studi prospettici di coorte su pazienti diabetici suggeriscono che il grado di iperglicemia si associa ad un aumentato rischio di diverse forme di malattia aterosclerotica. Nei pazienti con diabete insulino-dipendente senza nefropatia, un buon controllo della glicemia aiuta a mantenere l'assetto lipidico nell'ambito della norma. La nefropatia diabetica, tuttavia, si accompagna ad alterazioni multiple dei lipidi plasmatici che non vengono del tutto normalizzate dal buon controllo della glicemia. Le alterazioni dei lipidi plasmatici che si associano al diabete non insulino-dipendente, cioè l'ipertrigliceridemia con basso colesterolo HDL, sono in certa misura, ma nella maggior parte dei casi non completamente corrette dal buon controllo della glicemia.

Pertanto vi sono buone ragioni per mirare ad un buon controllo glicemico, come è possibile praticamente ottenere nei pazienti con diabete insulino-dipendente e non insulino-dipendente, e ciò può essere benefico per la prevenzione della malattia coronarica e delle altre malattie aterosclerotiche. Nel diabete insulino-dipendente, il controllo della glicemia necessita di una terapia insulinica appropriata e di una terapia dietetica concomitante fornita da uno specialista. Nel diabete non insulino-dipendente, i primi trattamenti tesi ad un buon controllo della glicemia dovrebbero prevedere interventi dietetici da parte di uno specialista, riduzione del sovrappeso e aumento dell'attività fisica. Se queste misure non conducono ad una sufficiente riduzione dell'iperglicemia, è necessario associare al trattamento dietetico una terapia con farmaci ipoglicemizzanti orali (sulfonilurea e/o biguanide) o insulina.

Tabella 9 Livelli per la valutazione del controllo della glicemia nel diabete insulino-dipendente^[424]

	Non diabetico*	Adeguato	Inadeguato
HbA _{1c} (standardizzata con DCCT) (% di Hb)	<6,1	6,2-7,5	>7,5
Glicemia a digiuno/pre-prandiale (mmoli/L) (mg/dL)	4,0-5,0 (70-90)	5,1-6,5 (91-120)	>6,5 >120
Post-prandiale (mmoli/L) (mg/dL)	4,0-7,5 (70-195)	7,6-9,0 (136-160)	>9,0 >160)
Pre-riposo serale (mmoli/L) (mg/dL)	4,0-5,0 (70-90)	6,0-7,5 (110-135)	>7,5 >135

*Può essere pericoloso cercare di raggiungere livelli non diabetici.

Tabella 10 Livelli per la valutazione del controllo della glicemia nel diabete non insulino-dipendente^[425]

	Buono	Borderline	Inadeguato
<i>Glicusio ematico</i> a digiuno (mmoli/L) (mg/dL)	3,5-5,5 (65-100)	5,6-6,5 (101-120)	>6,5 >120
post-prandiale (picco) (mmoli/L) (mg/dL)	5,5-7,0 (100-125)	7,1-9,0 (126-160)	>9,0 >160
<i>Glucosio plasmatico</i> a digiuno (mmoli/L) (mg/dL)	4,0-6,0 (70-110)	6,1-7,5 (111-135)	>7,5 >135
post-prandiale (picco) (mmoli/L) (mg/dL)	6,0-8,0 (110-145)	8,1-10,0 (146-180)	>10,0 >180
HbA _{1c} (standardizzata con DCCT) (% di Hb)	<6,5	6,6-7,5	>7,5

Nessun valore di glicusio ematico <3,9 mmoli/L (65 mg/dL) o di glucosio plasmatico <4,0 mmoli/L (70 mg/dL) per i pazienti in trattamento con insulina o sulfanilurea per evitare l'ipoglicemia grave.

L'automonitoraggio della glicemia è essenziale nel trattamento del diabete insulino-dipendente per migliorare la sicurezza e la qualità del trattamento, e costituisce un elemento essenziale contro le ipoglicemie gravi.

L'automonitoraggio viene suggerito anche nei pazienti con diabete non insulino-dipendente trattati con sulfonilurea o insulina. I livelli di valutazione del controllo della glicemia per il diabete insulino-dipendente definiti dall'European Type 1 Diabetes Policy Group^[424] sono mostrati nella Tab. 9.

È essenziale evitare le ipoglicemie gravi. Nella maggior parte dei pazienti con diabete non insulino-dipendente possono essere ottenuti livelli glicemici anche inferiori, come mostrato nella Tab. 10, sino a raggiungere l'ambito del non diabete^[425]. Un controllo ideale della glicemia può essere difficile, impossibile e persino non necessario in alcuni pazienti, in particolare negli anziani. In questi casi si debbono accettare valori meno rigidi. Pertanto si dovrebbero stabilire valori desiderabili individuali per ciascun paziente.

L'abitudine al fumo, la pressione arteriosa e i lipidi plasmatici hanno un effetto analogo sul rischio di malattia coronarica e di altre malattie aterosclerotiche nei pazienti diabetici e nei soggetti non diabetici. Tuttavia, per ogni livello di un singolo fattore di rischio e per ogni associazione di fattori di rischio, il rischio cardiovascolare totale di un paziente diabetico è molto maggiore rispetto al rischio di un soggetto non diabetico della stessa età e dello stesso sesso. Di conseguenza, oltre al buon controllo della glicemia, nei pazienti diabetici devono essere stabiliti livelli target di fattori di rischio più ambiziosi rispetto ai soggetti non diabetici. Per la riduzione della pressione arteriosa nei pazienti diabetici, l'obiettivo principale è un valore <130/85 mmHg, e sarebbe auspicabile un valore anche

minore in presenza di nefropatia. Per i pazienti con ipertensione sistolica isolata con una massima >180 mmHg, solitamente pazienti anziani con diabete non insulinodipendente, l'obiettivo principale è una pressione sistolica <160 mmHg^[424]. Per quelli con una pressione sistolica di 160-179 mmHg, l'obiettivo principale è una riduzione di 20 mmHg.

Se questi obiettivi vengono raggiunti e ben tollerati, può essere appropriato un ulteriore tentativo di riduzione della pressione a 140 mmHg. I trigliceridi elevati e il ridotto colesterolo HDL sono marker importanti di eccesso di rischio nei pazienti con diabete non insulino-dipendente, ma a tutt'oggi non è stato dimostrato dagli studi l'effetto positivo della correzione di questi aspetti della dislipidemia diabetica sul rischio di malattia aterosclerotica. In rapporto al colesterolo LDL, l'obiettivo minimo per i pazienti diabetici con malattia coronarica è un colesterolo LDL <3,0 mmoli/l (115mg/dl). L'American Diabetes Association ha recentemente raccomandato che, per i pazienti diabetici con malattia coronarica o con altre malattie aterosclerotiche, il livello desiderabile di LDL sia <2,60 mmoli/l (100 mg/dl)^[426]. Per i pazienti diabetici senza malattia coronarica e senza altre malattie aterosclerotiche che sono ad alto rischio di malattia coronarica, l'obiettivo minimo è un colesterolo LDL <3,0 mmoli/l (115 mg/dl). Se questi livelli non vengono raggiunti con terapia dietetica fornita da uno specialista, viene suggerita una terapia farmacologica ipocolesterolemizzante.

Lo stadio che precede il diabete non insulino-dipendente, la compromessa tolleranza al glucosio, si associa già ad un aumentato rischio di malattia coronarica e di altre malattie aterosclerotiche. Pertanto, se è stata diagnosticata una ridotta tolleranza al glucosio, in particolare in un soggetto che abbia un'anamnesi familiare di diabete non insulino-dipendente, è prudente iniziare una terapia dietetica e ridurre il peso, nonché aumentare l'attività fisica con l'obiettivo di migliorare la tolleranza al glucosio. La correzione di altri fattori di rischio cardiovascolare è altrettanto importante per questi soggetti quanto lo è per i pazienti con diabete non insulino-dipendente clinicamente manifesto.

Altre terapie farmacologiche profilattiche

Nei pazienti con malattia coronarica, i seguenti farmaci (o classi di farmaci) si sono dimostrati, in singoli studi o in meta-analisi, in grado di ridurre la mortalità totale. Pertanto, oltre all'impiego di farmaci che possono essere necessari per il controllo dei sintomi e per trattare l'ipertensione, i lipidi e il glucosio, anche i seguenti farmaci dovrebbero essere presi in considerazione.

- Aspirina^[321,427] (almeno 75 mg) o altri farmaci antiplastrinici in quasi tutti i pazienti con malattia coronarica o con altre malattie aterosclerotiche. La meta-analisi degli studi sugli antiplastrinici dopo infarto miocardico dimostra in modo convincente una riduzione significativa della mortalità per tutte le cause, della mortalità vascolare, del reinfarto non fatale e dell'ictus non fatale. Negli studi che hanno utilizzato l'aspirina, le dosi più ampiamente testate andavano da 75 a 325 mg/die. Non sono stati dimostrati benefici clinicamente superiori per i dosaggi di 160-325 mg/die nei confronti di quelli di 75 mg/die. Nessun altro regime antiplastrinico, in questa meta-analisi, si è dimostrato più efficace rispetto all'aspirina somministrata a queste dosi giornaliere. Gli effetti collaterali dell'aspirina, principalmente sanguinamento gastrointestinale e ulcera peptica, sono assai ridotti nei pazienti che assumono dosi sino a 75 mg al giorno. Pertanto, per la prevenzione secondaria della malattia coronarica viene suggerita una dose di mantenimento di 75 mg/die di aspirina per tutti i pazienti reduci da infarto miocardico e per quelli con altre manifestazioni cliniche di malattia coronarica: angina instabile e stabile. Sebbene non sia stato valutato, negli studi clinici, un trattamento che vada al di là di alcuni anni, sarebbe prudente e sicuro proseguire la terapia con aspirina per tutta la vita. Quando l'aspirina non può essere tollerata, andrebbero considerate terapie antiplastriniche alternative. Per i pazienti con ictus o attacchi ischemici transitori, viene suggerita l'aspirina a un dosaggio di almeno 75 mg/die; essa dovrebbe essere presa in considerazione anche per gli altri pazienti ad alto rischio con malattia vascolare periferica.
- β -bloccanti^[428] nei pazienti dopo infarto miocardico acuto. In una meta-analisi sui β -bloccanti dopo infarto miocardico è stata dimostrata una riduzione significativa della mortalità per tutte le cause, e in particolare della morte cardiaca improvvisa, nonché del reinfarto non fatale. Questo beneficio clinico era massimo in quei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra o con tachiaritmie ventricolari o sopraventricolare. Pertanto un β -bloccante dovrebbe essere sempre considerato nei pazienti senza controindicazioni dopo infarto miocardico, e in particolare per quei pazienti ad alto rischio a causa di complicanze meccaniche o elettriche. Quando un β -bloccante è controindicato, si può prendere in considerazione il verapamil, un calcio antagonista non diidropiridinico, dato che gli studi hanno dimostrato che questo farmaco può ridurre il rischio di reinfarto e di mortalità cardiovascolare^[429].
- ACE-inibitori^[430-439] in pazienti selezionati dopo infarto miocardico acuto. Nei pazienti con sintomi o segni di scompenso cardiaco al momento dell'infarto miocardico acuto, in quelli con un infarto esteso e in quelli con disfunzione sistolica cronica del ventricolo sinistro, gli ACE-inibitori ridurranno significativamente la mortalità per tutte le cause e il rischio di progredire verso lo scompenso cardiaco persistente. In assenza di scompenso cardiaco clinicamente evidente, è necessaria una valutazione ecocardiografica della funzione ventricolare sinistra. I pazienti reduci da infarto miocardico con una frazione di eiezione stimata <40% sarebbero candidati al trattamento con un ACE-inibitore
- Anticoagulanti^[440] dopo infarto miocardico in pazienti selezionati ad aumentato rischio di eventi tromboembolici, compresi i pazienti con infarto anteriore esteso, aneurisma o trombo ventricolare sinistro, tachiaritmie parossistiche, scompenso cardiaco cronico e quelli con un'anamnesi di eventi tromboembolici.

Nei soggetti ad alto rischio, quali i pazienti ipertesi trattati la cui pressione arteriosa sia ben controllata^[293], e negli uomini a rischio particolarmente elevato di malattia coronarica^[322] andrebbe presa in considerazione l'aspirina (75 mg).

IMPLEMENTAZIONE CLINICA

Opportunità cliniche per la prevenzione coronarica

I medici sono in una posizione ideale per incoraggiare modificazioni salutari dello stile di vita in un'ampia parte della popolazione. Molti soggetti vanno dal loro medico una volta all'anno e alcune ricerche hanno dimostrato che i medici sono considerati dalla società una fonte credibile e importante di informazioni circa le cause della malattia coronarica e delle altre malattie aterosclerotiche, e su come queste malattie possano essere prevenute. Alcuni medici vedono la promozione della salute e la prevenzione della malattia come parte integrante del loro ruolo e a molti pazienti piacerebbe che i loro medici dessero loro consigli sulle modificazioni dello stile di vita. Iniziando con i pazienti con malattia coronarica e con altre malattie aterosclerotiche già diagnosticate, i medici possono valutare e con facilità tutti gli aspetti della prevenzione secondaria e della riabilitazione^[441-444] e ciò porterà inevitabilmente al contatto con membri della famiglia che potrebbero essere essi stessi ad alto rischio. Gli specialisti in ipertensione, lipidi e diabete hanno la stessa opportunità di intraprendere un approccio multifattoriale e di operare su tutti i fattori di rischio. Questo assicurerà che in un paziente venga identificato qualunque fattore di rischio e che l'intervento sui fattori di rischio sia multifattoriale e non costituito dal trattamento della sola pressione arteriosa, dei soli lipidi o della sola glicemia nel diabete. Altri specialisti quali i neurologi, che trattano pazienti con ischemia cerebrale, o i medici che si occupano dei pazienti con malattia arteriosa periferica o renale hanno anch'essi la stessa opportunità di ampliare la loro valutazione e il loro trattamento di questi pazienti al fine di ridurre il rischio di malattia coronarica e delle sue complicanze. Uno screening di tutti i pazienti incontrati nella pratica clinica ordinaria, indipendentemente dalla ragione per la quale essi si sono rivolti al medico, condurrà all'identificazione di più soggetti ad alto rischio per la prevenzione primaria. In altre parole, le opportunità per i medici di intraprendere un'azione preventiva in relazione alla malattia coronarica o alle altre malattie aterosclerotiche nella pratica clinica corrente sono già considerevoli, e ciò nonostante questo potenziale non viene realizzato. Anche nei pazienti con malattia coronarica già diagnosticata, la registrazione dei fattori di rischio nella cartella clinica è incompleta e il trattamento di fattori di rischio quali l'obesità, la pressione arteriosa o i lipidi ematici è inadeguato, se confrontato con gli standard previsti dalle linee guida delle società^[45,445]. Per molti pazienti ipertesi, dislipidemicici o diabetici che vengono trattati con terapia farmacologica, i livelli target di fattori di rischio non vengono raggiunti. I medici non eseguono, nella loro pratica clinica quotidiana, uno screening per i fattori di rischio cardiovascolare (a parte la pressione arteriosa) e anche quando lo fanno non sempre a ciò seguono controlli e azioni appropriati. I medici riferiscono che è difficile praticare la medicina preventiva nella pratica clinica routinaria e sono state descritte, per spiegare questo, alcune barriere a livello del paziente, del medico, dell'organizzazione sanitaria e della comunità o della società.

Livello del paziente

I pazienti talvolta non sono motivati a cambiare, sebbene la mancanza di conoscenze, la mancanza di accesso alle cure e fattori culturali potrebbero influenzare tali attitudini. Poiché la compliance e l'aderenza alle modificazioni dello stile di vita e alla terapia farmacologica non sono mai perfette, la loro massimizzazione è chiaramente importante affinché qualsiasi programma di riduzione dei fattori di rischio sia efficace.

Livello del medico

I medici di famiglia e i cardiologi sono spesso più motivati nelle cure "acute" che in quelle preventive, a causa della gratificazione immediata che deriva dal miglioramento di un paziente o del rimborso superiore per i servizi sanitari acuti. I medici sono a conoscenza delle limitazioni che riguardano l'educazione, l'abilità e l'esperienza che ostacolano gli approcci terapeutici diretti specificamente alla riduzione dei fattori di rischio.

I pazienti, anche se trattati, possono non raggiungere gli obiettivi suggeriti per molti fattori: scarsa compliance del paziente, farmaci inappropriati, dosaggio troppo basso di un farmaco, gravità dei livelli elevati di fattori di rischio e possibile mancanza di convinzione dovuta a conoscenza incompleta.

Livello dell'organizzazione

L'interfaccia tra ospedale e medicina di base e/o la comunicazione tra specialista e medico generico costituiscono un'altra area ove le cure preventive possono facilmente arenarsi. Talvolta i pazienti vengono dimessi dall'ospedale senza raccomandazioni specifiche sul trattamento dei fattori di rischio, dato che lo specialista ritiene che sarà il medico generico a farsi carico del problema. Tale abitudine potrebbe far ritenere al medico generico che queste istruzioni non sono importanti. I pazienti non vengono seguiti sistematicamente dopo il ricovero, dato che lo staff ospedaliero spesso non interagisce con i pazienti e i loro medici di famiglia dopo la dimissione dall'ospedale. Inoltre, studi di sorveglianza sui medici hanno suggerito che le pratiche prescrittive degli internisti e dei medici di famiglia sono diverse da quelle dei cardiologi riguardo alla terapia farmacologica dopo infarto miocardico acuto, e questo perché i primi (medici internisti e di famiglia) sono meno informati, o meno certi, sui progressi compiuti nella prevenzione secondaria della malattia coronarica. Analogamente, anche la mancanza di chiare linee guida nazionali o locali per l'azione preventiva è fonte di confusione per gli specialisti e per i medici generici.

Livello della comunità

La mancanza di rimborsi sia per il trattamento dei fattori di rischio che specificamente per le terapie farmacologiche costituisce una barriera comune per fornire queste cure da parte dell'ospedale e dei medici di famiglia, nonostante l'efficacia di tali interventi sia superiore a quella di altri trattamenti, con efficacia marginale, che prevedono il totale rimborso. Anche la mancanza di standard clinici (basati sulle osservazioni della performance e l'identificazione delle barriere) giustifica i costi aggiuntivi delle difficoltà della medicina preventiva.

I medici sono in una posizione "di potere" per affrontare molte di queste barriere, ma solo se essi considerano la cardiologia

preventiva come parte integrante e importante di un servizio cardiologico completo, sia in ospedale che sul territorio. I medici possono motivare i loro pazienti a compiere modificazioni dello stile di vita e ad aderire alle terapie farmacologiche. I medici possono dedicarsi alla propria educazione e informazione e possono incoraggiare tali discussioni tra altri operatori sanitari che contribuiscono alla prevenzione della malattia coronarica. I medici possono anche affrontare le barriere organizzative nei confronti del trattamento efficace dei fattori di rischio che vi sono all'interno degli ospedali e tra ospedali e territorio. Infine, i medici hanno anche una voce in campo politico e possono porre nell'agenda nazionale la prevenzione della malattia coronarica e delle altre malattie aterosclerotiche, e convincere i politici per ottenere reali risorse per la cardiologia preventiva.

Cardiologia preventiva

L'organizzazione della medicina preventiva per i pazienti coronaropatici, i soggetti ad alto rischio e le loro famiglie sarà diversa a seconda del Paese europeo, e ciò riflette l'ampia diversità circa i provvedimenti medici e i fattori sociali, economici e politici. Pertanto non sarebbe appropriato definire la cardiologia preventiva come un singolo modello di medicina, ma piuttosto bisognerebbe definire i principi comuni ai quali differenti modelli di "cura" dovrebbero ispirarsi. L'implementazione delle conoscenze scientifiche odierne, contenute nelle raccomandazioni di questo documento, dipende dall'organizzazione delle "cure", adattata ad un particolare ambito medico, che può ottenere un trattamento efficace dei fattori di rischio nel lungo termine.

Moltissime delle nostre conoscenze scientifiche derivano dagli studi randomizzati controllati, che sono già di per sé modelli di medicina. Tale medicina è guidata da protocolli e i pazienti vengono solitamente visti da specialisti e a intervalli frequenti per assicurare la continuità del trattamento. La compliance al trattamento viene accuratamente monitorata e i pazienti che, per qualsiasi ragione, non sono complianti vengono seguiti nel tempo. Questo elevato standard medico viene solitamente mantenuto per alcuni anni nel corso di uno studio clinico. Pertanto il risultato ottenuto nel gruppo di trattamento attivo non è semplicemente in funzione del farmaco utilizzato, ma anche del contesto in cui esso è stato prescritto e monitorato. Quando si traducono i risultati di uno studio nella pratica clinica quotidiana, semplicemente prescrivendo il farmaco, spesso ciò non è sufficiente. E necessario anche fornire un modello di medicina che sia pari al tipo di medicina fornito nello studio clinico. I principi di questo tipo di medicina saranno descritti per tre aree cliniche: (i) prevenzione secondaria e riabilitazione per pazienti con malattia coronarica o con altre malattie aterosclerotiche; (ii) diagnosi precoce di malattie arteriose asintomatiche nella popolazione generale; (iii) screening per il rischio di sviluppare malattia coronarica o altre malattie aterosclerotiche nella popolazione sana.

Prevenzione secondaria

Principi di prevenzione e riabilitazione cardiaca

Obiettivo

Lo scopo globale, nei pazienti che si presentano con sintomi di malattia coronarica - angina stabile, angina instabile o infarto miocardico acuto - è di rallentare la progressione della malattia coronarica e, se possibile, di indurre la regressione della malattia e di ridurre il rischio di complicanze trombotiche sovrapposte.

In tal modo i rischi di un futuro evento non fatale o di morte per malattia coronarica saranno ridotti e saranno migliorate le possibilità di sopravvivenza. Oltre ad influenzare favorevolmente le cause sottostanti della malattia, è importante anche aiutare a creare le migliori condizioni fisiche, mentali e sociali affinché i pazienti possano avere una vita il più attiva possibile nella società. Per il paziente ciò significa una migliore qualità della vita e una più lunga aspettativa di vita.

Tradizionalmente, la riabilitazione cardiaca si occupava di sessioni di esercizi sotto supervisione medica, ma questo aspetto è gradualmente evoluto a comprendere programmi globali sullo stile di vita - cessazione dell'abitudine al fumo, scelta di cibi sani, aumento dell'attività fisica - basati sui modelli comportamentali di cambiamento^[447]. Il trattamento dei fattori di rischio, in termini di controllo della pressione arteriosa, dei lipidi e del diabete, e l'impiego di farmaci profilattici quali aspirina costituiscono anch'essi, attualmente, una parte integrante di questo approccio^[448]. E, infine, viene anche fornito il supporto psicosociale e vocazionale necessario per aiutare i pazienti a condurre una vita che sia la più attiva possibile. Questa evoluzione della riabilitazione cardiaca viene riflessa nella più recente definizione dell'OMS^[441].

La riabilitazione dei pazienti cardiopatici è la somma di attività necessarie per influenzare favorevolmente la causa alla base della malattia, nonché le condizioni fisiche, mentali e sociali migliori possibili, in modo tale che essi possano, mediante i loro stessi sforzi, preservare o riassumere, se perduto, un posto nella società che sia il più normale possibile. La riabilitazione non può essere considerata come una forma isolata di terapia, ma deve essere integrata con il trattamento globale, del quale essa è soltanto un aspetto.

Una caratteristica fondamentale del programma moderno di prevenzione cardiaca è oggi una modificazione globale dello stile di vita per il paziente - smettere di fumare, fare scelte alimentari più sane e aumentare l'attività fisica - e ciò dovrebbe anche coinvolgere la famiglia del paziente, l'ambiente domestico e di lavoro. Per eseguire con successo queste auspicabili modificazioni dello stile di vita e proseguirle nel tempo, il contesto sociale in cui i pazienti si pongono deve essere anch'esso in armonia con questo modo sano di vivere. Se nell'ambiente domestico non si fuma, se tutti scelgono gli stessi cibi sani e diventano fisicamente attivi, le possibilità di fare ciò per il paziente sono notevolmente aumentate, e tutte le modificazioni eseguite hanno una maggiore probabilità di divenire permanenti. Quanto più efficaci sono queste modificazioni dello stile di vita, tanto minore sarà la necessità di un trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa, dei lipidi ematici e del diabete. Anche la qualità della vita dei pazienti potrà migliorare. Il successo nell'eseguire queste modificazioni dello stile di vita è importante. Il tradizionale approccio educativo, basato semplicemente sul fornire le informazioni, non era efficace per molti pazienti. I pazienti sono cruciali in questo processo e, se desiderano fare qualsiasi progresso, devono prendersi la propria responsabilità. Prendersi carico della propria vita e scovare

conoscenze e capacità che ci aiuteranno a fare i necessari cambiamenti per ridurre il rischio di malattia coronarica è un processo che avrà molte più probabilità di successo che giocare un ruolo passivo^[449]. Sebbene la psicologia della modificazione comportamentale sia in costante evoluzione, e potendo pertanto il modello descritto in queste raccomandazioni subire cambiamenti nel futuro, il principio di un modello comportamentale sarà sempre centrale per un programma di prevenzione cardiaca.

Pertanto lo scopo della riabilitazione cardiaca è in fase di evoluzione e sta cominciando a comprendere un gruppo più ampio di pazienti con malattia coronarica. Inizialmente la riabilitazione era ristretta ai pazienti reduci da infarto miocardico, in seguito ha iniziato a rivolgersi anche a quelli sottoposti a interventi di chirurgia coronarica (e ad altre forme di cardiocirurgia come sostituzione valvolare). Oggi, sottolineando sempre più le influenze favorevoli sulle cause sottese alla malattia, anche i pazienti che si presentano con angina, sia stabile che instabile, vengono sempre più spesso inclusi nei programmi di prevenzione e riabilitazione cardiaca dopo il trattamento iniziale, medico o chirurgico. Ciò è del tutto appropriato, poiché questi pazienti sono ad alto rischio di sviluppare un infarto miocardico con tutte le sue possibili complicanze, tra cui la morte. Affrontando in questi pazienti il trattamento dello stile di vita e dei fattori di rischio, compreso l'uso di terapie farmacologiche profilattiche, il rischio di infarto miocardico e di morte coronarica sarà ridotto. Nella storia naturale della malattia questo è particolarmente importante, dato che la prevenzione del danno miocardico e la preservazione della funzione ventricolare miglioreranno le prospettive del paziente e le sue possibilità di condurre ancora una vita "totalmente attiva". Ciò è in contrasto con quanto avviene in alcuni pazienti che progrediscono dall'angina all'infarto miocardico, progressione che in alcuni casi, in rapporto alle dimensioni dell'infarto, potrebbe rendere questi pazienti gravemente disabili, con dispnea e scompenso cardiaco. A un tale stadio, la prevenzione e la riabilitazione cardiaca hanno meno da offrire; di conseguenza, è molto più probabile che sia benefico riabilitare pazienti sintomatici prima che essi vadano incontro a infarto. Dato che la riabilitazione cardiaca si è evoluta in rapporto allo scopo delle sue attività e ai tipi di pazienti reclutati, si è venuta a creare la necessità di un team multidisciplinare di professionisti sanitari che comprende oggi cardiologi, infermieri, dietisti, fisioterapisti, specialisti della terapia occupazionale, farmacologi, promotori della salute, psicologi e specialisti in medicina comportamentale. Tutte queste professioni e discipline hanno da fornire un importante contributo a un programma globale di prevenzione cardiaca. Mentre i programmi riabilitativi sono stati tradizionalmente gestiti a livello ospedaliero, è oggi ampiamente riconosciuta la necessità di portare il programma sul territorio^[450]. Ciò per cercare e assicurare che le modificazioni dello stile di vita siano protratte e per fornire continuità al trattamento dei fattori di rischio, compresa la compliance a lungo termine nei confronti del trattamento farmacologico. L'ospedale resta un punto di partenza appropriato per la prevenzione e per la riabilitazione cardiaca, dato che la maggior parte dei pazienti con malattia coronarica si presenta presso i dipartimenti di emergenza in caso di eventi acuti o presso i servizi ambulatoriali. Quelli che vengono visti negli studi medici vengono spesso inviati in ospedale per ulteriori esami quali la coronarografia. Pertanto la maggior parte dei programmi di prevenzione cardiaca è inizialmente ospedaliera, e ciò presenta alcuni vantaggi. In primo luogo, tutti i professionisti sanitari necessari per un programma multidisciplinare sono in ospedale, e lì hanno tutte le risorse di cui hanno bisogno, p.es. una zona per gli incontri con i soggetti e le famiglie, per i gruppi di lavoro che comprendono promozione della salute e per sessioni di esercizi sotto supervisione medica. In secondo luogo, il programma ospedaliero diviene una parte integrante della valutazione e del trattamento medico del paziente da parte del servizio di cardiologia. Mentre il cardiologo valuta i sintomi del paziente, l'anatomia coronarica e la funzione ventricolare, e come questi debbano essere trattati con terapia medica o chirurgica, lo stile di vita del paziente e gli altri fattori di rischio coronarico possono essere anch'essi affrontati nello stesso ambito. In terzo luogo, l'organizzazione di sessioni individuali e di gruppo per l'educazione e la promozione della salute è assai più facile, sia per i pazienti che per lo staff, quando accentrata presso un ospedale. Perciò, per tutte queste ragioni, un focus ospedaliero costituisce un appropriato e conveniente punto di partenza.

Tuttavia, per portare a termine il programma vi saranno alcune limitazioni, in particolare riguardo al raggiungimento di modificazioni durature. L'integrazione del programma ospedaliero con i servizi sul territorio è pertanto essenziale per assicurare continuità di cure da parte dei medici e degli altri operatori sanitari a lungo termine. Anche lasciandosi alle spalle l'ambiente ospedaliero, il paziente ha una chance molto maggiore di raggiungere una vita che sia il più normale possibile nella società.

Alcuni programmi di riabilitazione sono interamente effettuati sul territorio, ma essi sono svantaggiati per il fatto di essere separati dai medici e dal servizio responsabili delle cure cardiache del paziente; il ruolo del cardiologo è centrale per il trattamento globale del paziente, trattamento che dovrebbe essere completamente integrato con tutti gli aspetti della prevenzione e della riabilitazione cardiaca.

Pazienti

I pazienti che manifestano per la prima volta sintomi di malattia coronarica, a qualsiasi età, dovrebbero essere in grado di dedicarsi a tutti gli aspetti della prevenzione e della riabilitazione cardiaca, in accordo con le proprie necessità individuali. I pazienti con le seguenti manifestazioni cliniche di malattia coronarica dovrebbero quindi essere tutti candidati alla prevenzione cardiaca:

- Angina pectoris stabile
- Sindromi ischemiche acute
 - Angina instabile
 - Infarto miocardico non Q
 - Infarto miocardico con onda Q

Le caratteristiche del paziente determineranno il timing e il contenuto di un programma di prevenzione coronarica, che dovrebbe essere sempre individualizzato. Le necessità di un uomo di 40 anni che si presenta con angina e che è in attesa di angioplastica saranno diverse da quelle di una donna di 60 anni con compromessa funzione ventricolare dopo infarto anteriore esteso, e diverse ancora da quelle di un paziente di 80 anni con un piccolo infarto miocardico non Q che conduce ancora una vita indipendente. Un programma comune a tutti i pazienti è quello di ridurre il rischio di progressione della malattia e delle sue complicanze. Come

ottenere ciò dipenderà dalle situazioni individuali. Il timing della rivascolarizzazione e la forma di rivascolarizzazione avranno anch'essi un'incidenza sul programma. In alcuni pazienti, la presentazione clinica con angina instabile potrà rapidamente condurre ad angioplastica e stenting, o anche a chirurgia coronarica di emergenza. Altri pazienti potranno essere sottoposti a rivascolarizzazione elettivamente settimane, mesi o persino anni dopo il loro primo esordio clinico sintomatico. Ogniqualvolta sia possibile, si dovrebbe fare ogni sforzo per modificare lo stile di vita e gli altri fattori di rischio, quali pressione arteriosa e lipidi, prima della rivascolarizzazione. I pazienti che hanno smesso di fumare, che hanno raggiunto il loro peso ottimale e che sono diventati fisicamente "più sani", con riduzione della pressione arteriosa e dei livelli lipidici, sono a minor rischio di complicanze perioperatorie della cardiocirurgia e sopravvivono in misura maggiore anche in presenza di qualsiasi complicanza dovesse presentarsi. Non è noto se ciò sia vero anche per l'angioplastica, ma, teoricamente, vi sono tutte le giustificazioni per compiere gli stessi sforzi di modificazione dei fattori di rischio del paziente prima che questi si sottoponga a tale procedura. Dopo chirurgia a cuore aperto, gli aspetti fisici della riabilitazione riceveranno necessariamente uno spazio maggiore, almeno per le prime settimane, ma ciò non deve avvenire a scapito di altri aspetti dello stile di vita e del trattamento dei fattori di rischio.

Contenuto di un programma di prevenzione e riabilitazione cardiaca

Anche se l'organizzazione di un programma di riabilitazione e prevenzione cardiaca sarà inevitabilmente variabile a seconda delle differenti condizioni mediche in Europa, è possibile definire le principali componenti che dovrebbero essere comuni a questi programmi così come segue:

- **Stile di vita e valutazione del rischio cardiovascolare**
Una valutazione in merito al fumo, alle abitudini dietetiche e all'attività fisica, nonché ai fattori di rischio quali pressione arteriosa e lipidi è essenziale per forgiare il programma a seconda delle necessità individuali.
- **Educazione sanitaria**
I pazienti e le loro famiglie vengono informati sulla malattia, sulle sue cause e su come queste possono essere modificate, sull'uso dei trattamenti medici e chirurgici e sulla rianimazione cardiopolmonare.
- **Aspetti comportamentali**
Usando il modello delle "tappe di cambiamento" di Prochaska e Di Clemente, vi sono tre fasi principali che il medico deve discutere con il paziente^[387,388]. Queste comprendono la fase di preparazione e di consigli affinché il paziente cambi (stadio di preparazione), la fase di assistenza al cambiamento (stadio dell'azione) e la fase dei controlli (stadio di mantenimento). Non vi sono periodi di tempo prefissati per passare da una fase all'altra. Mentre alcuni pazienti progrediranno con facilità, altri necessiteranno di controlli accurati durante ciascuna fase, e altri dovranno ritornare ad una fase precedente dopo regressione o rilassamento. È importante che i medici discutano e negozino con i loro pazienti come meglio raggiungere il cambiamento. Le informazioni debbono essere individualizzate a seconda delle necessità del paziente e del livello di comprensione. Tali informazioni dovrebbero essere chiare, concrete e specifiche. I termini tecnici dovrebbero essere evitati e, se possibile, i consigli verbali dovrebbero essere rinforzati da un supporto cartaceo o audiovisivo.
- **Promozione della salute**
La promozione di uno stile di vita salutare - evitare l'abitudine al fumo^[451], fare scelte di cibi sani e divenire fisicamente attivi è centrale per il successo del programma.
- **Interventi basati sulla famiglia**
Per raggiungere e sostenere queste modificazioni dello stile di vita, può essere molto utile il coinvolgimento del partner del paziente e degli altri membri della famiglia che vivono nella stessa casa^[451-456]. Il paziente smetterà più facilmente di fumare se anche il partner non fumerà e se l'intero ambiente domestico sarà privo di tabacco. Le modificazioni dietetiche si verificheranno con maggiore probabilità se la persona responsabile dell'acquisto e della preparazione dei cibi verrà coinvolta nel programma e se l'intera famiglia eseguirà insieme queste modificazioni. Analogamente, affinché il paziente divenga fisicamente attivo il ruolo della famiglia nel supportare l'esecuzione di esercizi nel tempo libero può essere di aiuto. Il partner e gli altri membri della famiglia debbono anche andare incontro ad aggiustamenti psicologici in rapporto alla malattia del paziente. Le relazioni sessuali tra paziente e partner costituiscono un tema delicato e importante che deve essere affrontato. Includendo il partner nel programma, è possibile per l'intera famiglia rapportarsi con la malattia e prendere insieme le decisioni necessarie per ridurre il rischio di recidive.
- **Trattamento dei fattori di rischio**
È necessario il monitoraggio dei fattori di rischio, cioè del peso, della pressione arteriosa, dei lipidi e della glicemia. È importante definire un obiettivo per ciascun fattore di rischio. È anche necessario, per raggiungere questi obiettivi, massimizzare le modificazioni dello stile di vita e, ove appropriato, utilizzare una terapia farmacologica.
- **Terapie farmacologiche e compliance**
In alcuni pazienti saranno necessari farmaci per controllare la pressione arteriosa, i lipidi e la glicemia. Inoltre, alcuni farmaci, quali l'aspirina, vengono somministrati profilatticamente. Quando viene prescritto un farmaco è importante assicurarsi, ogniqualvolta sia possibile, che vengano usate anche nella pratica clinica le dosi che si sono dimostrate benefiche negli studi e che la compliance del paziente prosegua a lungo termine^[457].

- **Psicologia**
Le risposte emozionali allo sviluppo di malattia coronarica, e come queste possono essere affrontate, costituiscono elemento essenziale se il paziente deve prendere le decisioni necessarie per modificare lo stile di vita al fine di ridurre il rischio di recidiva della malattia. Faranno parte di questo processo il trattamento dello stress e tecniche di rilassamento.
- **Screening dei parenti più stretti (di primo grado)**
Si dovrebbero sottoporre a screening i parenti stretti dei pazienti con malattia coronarica precoce (uomini <55 anni e donne <65 anni) allo scopo di valutare i loro fattori di rischio: genitori (se appropriato), fratelli, sorelle e figli. Per i figli del paziente, lo screening della pressione arteriosa, dei lipidi e della glicemia può essere differito sino all'adolescenza (13-14 anni), a meno che si sospetti la presenza di ipercolesterolemia familiare.
- **Orientamenti sulla professione**
E' importante, se il paziente deve riassumere un ruolo attivo nella società come desidererebbe, che vengano forniti consigli professionali e aiuto per eseguire la necessaria preparazione per la ripresa lavorativa o per la ricerca di lavori alternativi. Saranno anche da prendere in considerazione le implicazioni connesse alla licenza di guida.
- **Assicurazione della qualità**
Qualunque sia il contenuto di un programma di prevenzione cardiaca, e pur essendo inevitabilmente condizionato, almeno in una certa misura, dalle risorse e dalle capacità disponibili - staff, sistemazione, fondi economici e così via -, è essenziale valutare il processo e il risultato delle cure. Solo in fase di verifica, per esempio sulla base delle caratteristiche dei pazienti che aderiscono al programma versus quelli non complianti, o sulla base dei livelli di pressione arteriosa e colesterolo raggiunti alla fine della fase ospedaliera del programma, sarà possibile sviluppare un programma fondato sull'esperienza pratica che ottenga i suoi obiettivi stabiliti.

Risorse

Per un programma di prevenzione e riabilitazione cardiaca saranno necessarie le seguenti risorse (alcune di queste saranno già disponibili presso l'istituzione ove il paziente è stato ricoverato).

Staff

Medici I cardiologi e gli altri medici ospedalieri, e quindi i medici di famiglia, hanno un ruolo centrale nel programma di prevenzione cardiaca, dato che essi hanno una relazione professionale "unica" con il paziente e sono in ultima analisi responsabili per tutti gli aspetti della cura. Avendo la leadership dell'organizzazione di un programma di prevenzione e riabilitazione cardiaca, i cardiologi faranno sì che questo divenga parte integrante dell'intero servizio di cardiologia del quale i pazienti probabilmente si serviranno.

Il cardiologo perciò non è solo colui che suggerisce il trattamento per alleviare i sintomi e modificare l'anatomia della malattia, ma è anche colui che sottolinea l'importanza di modificare lo stile di vita e gli altri fattori di rischio. I cardiologi possono anche non dirigere effettivamente il programma, e relativamente pochi di essi sono attivamente coinvolti nella riabilitazione cardiaca, ma il loro ruolo è cruciale per il successo del programma all'interno di un'istituzione. I medici del territorio hanno anch'essi un ruolo fondamentale nel proseguire la cura dei pazienti, al di là del programma ospedaliero.

Personale infermieristico Anche infermiere specializzate in cardiologia hanno un ruolo nell'organizzazione di un programma di prevenzione cardiaca. Possono reclutare i pazienti, organizzare le valutazioni dello stile di vita, lo screening dei fattori di rischio, le sessioni di promozione della salute, e così via. Per queste infermiere è essenziale il training su modelli di modificazione comportamentale, promozione della salute e aspetti psicosomatici della malattia, nonché su altri aspetti che solitamente non si ritiene facciano parte dell'addestramento convenzionale delle infermiere di cardiologia.

Dietologi La dieta è una parte importante del trattamento del paziente; è auspicabile che, se debbono essere raggiunte modificazioni dietetiche reali, i consigli a tale scopo siano forniti da un nutrizionista o dietologo qualificato. La dieta è una materia complessa sulla quale la maggior parte dei medici e delle infermiere non ha avuto un addestramento formale adeguato. Le abitudini dietetiche sono anche molto diverse nei vari Paesi europei. Sebbene lo scopo comune sia quello di ridurre i grassi saturi, come ciò venga ottenuto varierà da Paese a Paese. Laddove il supporto di un dietologo professionista non sia disponibile, assume un'ancora maggiore importanza l'addestramento dello staff medico e infermieristico sugli aspetti chiave della nutrizione e sull'uso di materiali educativi ben redatti.

Fisioterapisti L'esercizio sotto controllo è anch'esso una parte importante del trattamento dei pazienti e assume particolare rilevanza nella riabilitazione dei pazienti postchirurgici. I fisioterapisti sono solitamente responsabili di questo aspetto del programma.

Farmacisti I farmacisti hanno un ruolo educativo in rapporto all'impiego dei farmaci, alle loro indicazioni cliniche, alle loro modalità d'azione e ai loro effetti collaterali e benefici. Informando i pazienti in questo senso, sarà più probabile ottenerne l'aderenza a lungo termine al trattamento farmacologico.

Psicologi Uno psicologo, uno psichiatra o un operatore della salute mentale possono predisporre un programma sul come affrontare le conseguenze psicologiche della malattia coronarica quali ansia e depressione. Queste possono avere un impatto significativo sulla qualità della vita del paziente e rendono anche più difficile il raggiungimento degli altri obiettivi del programma come cessazione dell'abitudine al fumo, calo ponderale e così via. Aiutando i pazienti a comprendere e ad affrontare queste emozioni, essi

augmenteranno la loro motivazione ad effettuare e mantenere modificazioni appropriate dello stile di vita, come pure il ritorno ad un ruolo attivo nella società.

Medicina occupazionale Per la ripresa lavorativa o per la ricerca di alternative occupazionali più adatte, in alcuni pazienti può essere necessario un supporto di orientamento professionale.

Aspetti ambientali

Sarebbe auspicabile la presenza di un ambiente così articolato: uno spazio per gli uffici dello staff, un'area per la valutazione dei fattori di rischio e dello stile di vita sia dell'individuo che della famiglia che abbia la necessaria privacy per i consigli su questi argomenti, e un'area per le attività di gruppo, comprendenti sessioni di educazione e promozione della salute ed esecuzione di attività fisica sotto controllo.

Diagnosi precoce di malattia arteriosa nella popolazione sana

Dato che un collasso cardiaco improvviso e la morte costituiscono, per molti soggetti, la prima manifestazione di malattia coronarica, lo sforzo teso a diagnosticare la malattia coronarica precocemente nel corso della sua storia naturale - la fase asintomatica - è considerevole. In verità la morte non è l'unico "primum movens" per questi programmi di screening della malattia.

Alcuni pazienti che sopravvivono alla prima presentazione sintomatica possono essere stati così gravemente compromessi da un infarto miocardico che la prevenzione secondaria e la riabilitazione hanno ben poco da offrire.

Principi di screening per la malattia asintomatica

Obiettivo

Lo scopo di un programma di diagnosi di malattia coronarica è quello di identificare quei soggetti apparentemente sani nella popolazione generale che hanno malattia aterosclerotica asintomatica al fine di rallentare la progressione della malattia aterosclerotica, e se possibile di indurne la regressione, e di ridurre anche il rischio di complicanze trombotiche sovrapposte. In questo modo il rischio di un primo evento ischemico cardiaco non fatale o fatale può essere posposto o persino evitato.

La tecnologia medica per la diagnosi dell'aterosclerosi e delle sue sequele cliniche è già disponibile, ma deve essere ancora valutato il suo ruolo nello screening della popolazione.

Un test di screening per la malattia coronarica deve soddisfare alcuni criteri prima di essere usato nella popolazione generale. Questi criteri comprendono:

- 1) La tecnica non invasiva per la diagnosi di malattia coronarica è valida, precisa, facile, accettabile e ha un buon rapporto costo-beneficio.
- 2) La correlazione tra malattia coronarica diagnosticata non invasivamente e sviluppo di malattia sintomatica, p.es. angina, infarto miocardico o morte coronarica, è stata quantificata.
- 3) Vi sono una strategia di screening ben definita e una politica ben definita di intervento e di follow-up.
- 4) Sono disponibili uno staff ben addestrato e ambienti adatti per lo screening e per gli interventi.
- 5) Lo screening e l'intervento conducono ad una riduzione degli eventi clinici: morbilità e mortalità coronarica.
- 6) Lo screening non ha effetti collaterali.
- 7) Il costo dello screening e dell'intervento è giustificato in relazione al risultato ottenuto.

Dal punto di vista del soggetto che è d'accordo a sottoporsi ad un test di screening per malattia coronarica, si pongono tre domande: (1) Mi sentirò meglio? (2) Il mio rischio di sviluppare malattia sintomatica e le sue complicanze sarà ridotto? (3) Vivrò più a lungo? In altre parole, la qualità e la quantità di vita dei soggetti dovrebbero essere entrambe migliorate.

Per la malattia coronarica, la risonanza magnetica è in grado di diagnosticare e quantificare la malattia prossimale delle coronarie epicardiche, mentre lo scan mediante TC ultrafast usa le calcificazioni coronariche come indice surrogato di presenza di ateromi coronarici^[458]. Le conseguenze degli ateromi coronarici per il miocardio possono essere anche valutate obiettivamente in modo non invasivo mediante molte tecniche, dalla scintigrafia radioisotopica per i difetti di perfusione miocardica e la valutazione dell'ischemia reversibile da sforzo, sino al classico test da sforzo con ECG al cicloergometro o al treadmill.

Tuttavia, la maggior parte di questi test fornisce indici indiretti della presenza di ateromi coronarici e delle loro sequele; ciascuno di questi test ha le sue limitazioni in termini di sensibilità e di specificità per la diagnosi di malattia coronarica in un soggetto asintomatico.

Gli studi autoptici di popolazione hanno dimostrato una correlazione tra gravità dell'aterosclerosi in un territorio arterioso e coinvolgimento di altre arterie^[459]. Ciò ha condotto ad esplorare le possibilità di diagnosticare precocemente le lesioni aterosclerotiche a livello degli arti inferiori o delle carotidi, che sono arterie più facilmente accessibili per l'esame non invasivo rispetto alle coronarie, al fine di identificare soggetti "sani" con aterosclerosi asintomatica che sono a rischio aumentato di sviluppare le manifestazioni cliniche della malattia aterosclerotica.

La presenza di malattia aterosclerotica asintomatica delle arterie degli arti inferiori, diagnosticata mediante tecniche non invasive - misurazione segmentaria della pressione arteriosa (indice pressorio caviglia-braccio) o determinazione della velocità di flusso a livello dell'arteria tibiale mediante doppler -, è associata ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari non fatali e fatali e presenta un valore predittivo aggiuntivo se usata in associazione ai fattori di rischio convenzionali^[460-461].

La valutazione ultrasonica dello spessore dell'intima e della media delle arterie carotidi è divenuta, in anni recenti, una metodologia popolare nella ricerca clinica ed epidemiologica sull'aterosclerosi. In studi trasversali, lo spessore carotideo intima-media si è

dimostrato associato, come previsto, ai fattori di rischio cardiovascolare e alla prevalenza di malattia coronarica o di altre manifestazioni cliniche di malattia aterosclerotica^[462-464]. Gli studi che hanno correlato lo spessore intima-media con la gravità dell'aterosclerosi coronarica, valutata mediante coronarografia, hanno dato risultati conflittuali che andavano da correlazioni scarse a correlazioni piuttosto buone^[465-468]. Va sottolineato che studi prospettici hanno dimostrato che, nei soggetti asintomatici, lo spessore intima-media della carotide è correlato al rischio di mortalità coronarica e all'incidenza di eventi coronarici anche dopo correzione per i fattori di rischio cardiovascolare^[469-470]. Inoltre, alcuni studi che hanno valutato il trattamento ipocolesterolemizzante con statine e che hanno utilizzato la modificazione dello spessore carotideo intima-media come end point hanno dimostrato che questo trattamento ritarda la progressione dell'ispessimento intima-media^[468,471-474]. A tutt'oggi, i metodi non invasivi per la diagnosi di malattia coronarica o di altra malattia aterosclerotica asintomatiche appaiono promettenti, ma sono necessarie ulteriori ricerche per valutare il loro valore aggiuntivo al di sopra e al di là delle misurazioni dei convenzionali fattori di rischio nella valutazione del rischio assoluto di manifestare malattia coronarica nei soggetti sani. Sono necessari anche studi randomizzati e controllati per valutare l'impatto di uno screening non invasivo e di un programma di intervento per la malattia coronarica o per altre malattie aterosclerotiche sulla morbilità e sulla mortalità successive.

Screening per la valutazione del rischio di sviluppare malattia coronarica o altre malattie aterosclerotiche nella popolazione sana

Lo screening per la valutazione del rischio di manifestare malattia coronarica (o altre malattie aterosclerotiche) nella popolazione sana è necessario per identificare e selezionare i soggetti ad alto rischio che richiederanno modificazioni dello stile di vita e, se necessario, interventi terapeutici.

Obiettivo

Scopo globale di un programma di screening cardiovascolare è pertanto di diagnosticare e trattare i soggetti ad alto rischio al fine di ridurre il rischio di un primo evento ischemico fatale o non fatale.

Principi dello screening per il rischio di sviluppare la malattia

Uno screening di massa dell'intera popolazione organizzato centralmente non è necessario, dato che vi sono altri modi con cui i servizi medici esistenti identificano e trattano questi soggetti ad alto rischio. Lo screening per i fattori di rischio può essere giustificato solo se vengono soddisfatti i criteri già definiti per la diagnosi precoce della malattia. Questi possono essere così riassunti:

- 1) Vi è una strategia ben definita di screening e intervento.
- 2) E' stato dimostrato che gli interventi riducono il rischio di eventi clinici: la morbilità e la mortalità coronarica.
- 3) Il costo dello screening e degli interventi che ne conseguono è giustificato dai risultati che si riescono ad ottenere.

Le evidenze scientifiche riassunte in precedenza relative agli interventi su base unifattoriale (abitudine al fumo, pressione arteriosa, lipidi, e così via) hanno portato le fondazioni a prevedere uno screening e interventi multifattoriali. Tuttavia, tale modello di cura deve essere in grado di ottenere modificazioni dei fattori di rischio che siano paragonabili a quelle ottenute nei trial unifattoriali per ciascun fattore di rischio e, se ciò verrà raggiunto, vi sarà inevitabilmente una riduzione dell'impatto clinico della malattia. Lo screening può essere intrapreso sistematicamente in alcuni gruppi della popolazione, per esempio tutti gli adulti di mezza età che vivono in una certa comunità. Oppure può essere offerto "opportunicamente" ad un soggetto che prende contatto, per una qualunque ragione, con qualsiasi punto del sistema sanitario. Tale opportunità può essere usata per valutare e agire sui fattori di rischio cardiovascolare, ma questo approccio non dovrebbe essere visto come un approccio semplice e alternativo allo screening sistematico. Quando viene intrapreso sia sistematicamente che "opportunicamente", l'atto dello screening implica un impegno da parte dell'operatore sanitario a fornire consigli sullo stile di vita, ad effettuare determinazioni durante il follow-up e ad eseguire esami adeguati, quali i test di laboratorio. La decisione di iniziare uno screening, anche opportunisticamente, può pertanto essere giustificata solo se sono già stati predisposti tutti gli elementi appropriati, che comprendono interventi, follow-up e invio eventuale agli specialisti ogniquale necessario.

Vi sono alcuni vantaggi dello screening per i soggetti ad alto rischio. In primo luogo, esso focalizza gli interventi che sono appropriati per quel soggetto. In secondo luogo, esso evita azioni mediche non necessarie nei soggetti all'interno di una data popolazione che vengono definiti "a basso rischio". Tuttavia, un soggetto "a basso rischio" in una popolazione che sia a rischio globale elevato di malattia coronarica può essere a rischio molto più elevato rispetto a tutti i soggetti che appartengono ad una popolazione a basso rischio. In terzo luogo, questo approccio è in accordo con il modello medico di cure, che prevede un rapporto tra il paziente e il medico. In questo modo il fattore di rischio pressione arteriosa, che è distribuito in modo continuo nella popolazione, diventa la malattia chiamata ipertensione (che solo alcuni soggetti hanno) e per la quale il medico può quindi legittimamente offrire il trattamento. Infine, il beneficio nei confronti del rapporto di rischio migliora ove i benefici di un intervento nei soggetti ad alto rischio siano più ampi.

Tuttavia, vi sono anche alcune limitazioni a questo approccio. In primo luogo, esso rappresenta una medicalizzazione della prevenzione, dato che il soggetto diventa un paziente. In secondo luogo, lo screening è solo palliativo, dato che cerca di migliorare le conseguenze dell'essere ad alto rischio, ma non affronta i determinanti dell'alto rischio nella popolazione. In terzo luogo, la strategia è limitata quanto al suo successo anche dal contesto in cui si verifica. Per esempio, una modificazione dietetica è possibile come conseguenza di uno screening e di un intervento, ma mantenere tale modificazione potrebbe non essere possibile in una società che non condivida le stesse scelte di cibi salutari. Pertanto, dato che questo modello di "cura" è debole, vi è una naturale

tendenza da parte dei soggetti ad alto rischio a ritornare allo stile di vita seguito prima dello screening. Infine, il potere predittivo dei test di screening per un soggetto è scarso. Sebbene un soggetto possa essere classificato come ad alto rischio, solo una minoranza, in questa categoria di rischio, svilupperà effettivamente la malattia entro un prevedibile lasso di tempo.

Quali soggetti sottoporre a screening

Tutti gli adulti sono potenzialmente eligibili per uno screening cardiovascolare, ma l'applicazione uniforme dei test di screening per tutti gli adulti sarebbe inappropriata. Nei soggetti più giovani, al di sotto dei 40 anni d'età, alcuni aspetti dello stile di vita sono particolarmente importanti: abitudine al fumo, obesità, sedentarietà, consumo di alcool e, per le donne, impiego di contraccettivi ormonali e sue possibili complicanze cardiovascolari. I consigli sullo stile di vita possono essere tutto quanto è richiesto a questa età, sebbene una piccola quota di soggetti presenti ipertensione o dislipidemia o diabete. Anche se lo stile di vita continua ad essere importante nella mezza età (40-69 anni), le conseguenze fisiologiche e metaboliche, in termini di ipertensione, dislipidemia e diabete, saranno più comuni e una maggiore percentuale di questa fetta di popolazione avrà pertanto fattori di rischio individualmente elevati e un rischio multifattoriale di malattia coronarica $\geq 20\%$ a 10 anni, tale da giustificare modificazioni intensive dello stile di vita e, laddove necessario, interventi terapeutici. Per le donne, una menopausa precoce, sia naturale che chirurgicamente indotta (e in particolare se quest'ultima si associa alla rimozione delle ovaie), aumenta il rischio di malattia coronarica precoce, rendendo pertanto importante una particolare attenzione nei confronti dello stile di vita e degli altri fattori di rischio cardiovascolare. Nella popolazione più anziana (>70 anni) verrà riscontrata la percentuale più elevata dei soggetti ad alto rischio e l'ipertensione sistolica sarà un problema particolarmente comune. Tuttavia, in questo gruppo d'età vi è anche una significativa comorbilità, e pertanto è necessario il giudizio clinico per decidere se eseguire effettivamente lo screening per i fattori di rischio cardiovascolare. Molti di questi soggetti sono a rischio coronarico assoluto più alto rispetto ad ogni altra sezione della popolazione e, di conseguenza, beneficeranno potenzialmente in misura maggiore della riduzione dei fattori di rischio, in particolare per la pressione sistolica, ma anche per il colesterolo. Tuttavia, non è disponibile una dimostrazione circa l'opportunità di effettuare interventi su alcuni fattori di rischio, particolarmente nei soggetti molto anziani, ed è ancora una volta necessario il giudizio clinico riguardo al tipo di azione da intraprendere, se mai ve ne sia la necessità. Pertanto, inevitabilmente, lo screening per il rischio multifattoriale va a concentrarsi sui soggetti di mezza età, nei quali i fattori di rischio sono comuni e nei quali la dimostrazione di beneficio da parte degli interventi è più sicura.

Contenuto di uno screening cardiovascolare e di un programma di intervento

Anche se l'organizzazione di un programma di screening cardiovascolare sarà inevitabilmente diversa a seconda delle differenti situazioni sanitarie in Europa, è possibile definire i principali contenuti, comuni a questi programmi, come segue:

- Valutazione dello stile di vita e del rischio cardiovascolare
- Modificazione comportamentale
- Aspetti educativi
- Interventi basati sulla famiglia
- Trattamento dei fattori di rischio
- Screening dei parenti più stretti

Tutti questi temi sono stati trattati nella sezione dedicata al "Trattamento del rischio". La valutazione del processo e del risultato degli interventi sullo stile di vita e sui fattori di rischio è essenziale, al fine di informare il medico e gli altri operatori sanitari coinvolti circa l'efficacia e il successo dell'approccio e su come esso possa essere migliorato.

Risorse

Staff

Il medico è il più frequente punto di contatto quando un soggetto ricerca un consiglio, per qualsiasi ragione, dai servizi sanitari. Pertanto, per lo screening opportunistico, medici - cardiologi, internisti, altri specialisti o medici generici - svolgono un ruolo chiave. In effetti, essi potrebbero prendersi da soli la responsabilità per tutti gli aspetti dello screening cardiovascolare e dell'intervento, compreso il follow-up a lungo termine, mentre altri potrebbero delegare questa responsabilità ad infermiere opportunamente addestrate o ad altri operatori sanitari. Tuttavia, un medico è in una posizione "di potere" per affrontare tutti gli aspetti dello stile di vita, e può fare ciò con un'autorevolezza che altri operatori sanitari possono non avere, almeno nella stessa misura. Questa "autorità" si basa sulla relazione medico/paziente, che può divenire un potente mezzo per il cambiamento, come evidenziato dall'impatto dei consigli del medico circa l'abitudine al fumo. Inoltre, il medico deve in ultima analisi prendersi la responsabilità di prescrivere terapie farmacologiche, monitorare i loro effetti e assicurare la compliance del paziente a lungo termine. È quindi meglio se il medico è il coordinatore di tutti gli aspetti delle "cure", che possono peraltro comprendere anche un supporto professionale appropriato da parte di infermieri, dietologi e così via.

Ruolo delle società nazionali professionali nella prevenzione della malattia coronarica

Queste raccomandazioni europee sulla prevenzione coronarica hanno lo scopo di stimolare lo sviluppo e la revisione di linee guida nazionali da parte delle Società Nazionali di Cardiologia, Aterosclerosi e Ipertensione, in collaborazione con altre organizzazioni e con altri gruppi professionali in tutti i Paesi europei. Mentre la scienza di base, che descrive le origini dell'aterosclerosi e le sue espressioni cliniche, è largamente condivisa in tutti i Paesi^[457], vi sono importanti differenze, tra i vari Paesi europei, circa le tradizioni politiche, economiche, culturali, sociali e mediche. Pertanto, è essenziale lo sviluppo di linee guida nazionali sulla prevenzione coronarica. Esse non solo rifletteranno l'evidenza scientifica, ma affronteranno anche gli aspetti pratici della prevenzione coronarica a livello di popolazione e clinico. Le Società Nazionali di Cardiologia, Aterosclerosi e Ipertensione dovrebbero assumere la leadership in questa importante attività professionale e, ogniqualvolta sia necessario, lavorare in collaborazione con altre specialità, come la riabilitazione cardiaca, l'ipertensione, i lipidi e il diabete, nonché con i medici di famiglia, gli altri operatori sanitari e le associazioni e fondazioni cardiologiche. Dopo la pubblicazione delle raccomandazioni sulla prevenzione coronarica da parte delle società europee nel 1994, esse sono state riprodotte, con le modificazioni appropriate, in un gran numero di Paesi europei. Quando una società nazionale si assume la responsabilità di sviluppare, pubblicare e diffondere le proprie linee guida, i membri di quella società avranno una maggiore probabilità di leggerle e di attuarle. Ciò è particolarmente vero se le linee guida nazionali vengono quindi incorporate all'interno delle linee guida scritte di un'istituzione, un dipartimento o un reparto.

Un secondo ruolo importante delle società nazionali è quello educativo e addestrativo nel campo della cardiologia preventiva. I medici non hanno, o hanno in misura assai scarsa, informazioni sulla medicina preventiva nei loro programmi universitari di medicina, e la medicina preventiva non è una richiesta essenziale per la maggior parte dei corsi di specializzazione in cardiologia in Europa. Di conseguenza, i medici sono addestrati a fornire cure cardiologiche "acute", esami specialistici e trattamenti, ma sono meno ben "attrezzati" in rapporto alla cardiologia preventiva pratica. Non vi è nemmeno un incentivo professionale all'addestramento in questo settore, dato che pochi appuntamenti specialistici cardiologici richiedono un interesse specifico in cardiologia preventiva. Pertanto è opportuno, da parte delle Società Nazionali di Cardiologia, favorire la necessità di un addestramento pre e post-laurea sui principi della medicina preventiva e sulla loro applicazione pratica alla prevenzione della malattia coronarica e delle altre malattie aterosclerotiche. Un terzo ruolo importante è l'assicurazione della qualità della pratica professionale e la valutazione dell'applicazione degli standard terapeutici definiti nelle linee guida nella pratica clinica ordinaria. La British Cardiac Society ha condotto uno studio di sorveglianza sulla prevenzione secondaria della malattia coronarica (ASPIRE)^[461], successivamente esteso ad altri nove Paesi europei (EUROASPIRE)^[455], sotto l'egida dell'European Society of Cardiology. La Swedish Society of Cardiology ha definito un programma nazionale di controllo di qualità nel campo della prevenzione secondaria della malattia coronarica e un'analoga iniziativa è stata presa dalla Polish Cardiac Society. Quando vengono create linee guida nazionali sulla prevenzione coronarica, è importante valutare la situazione corrente della pratica clinica, dato che ciò informerà la società sul dove e sul come si possano effettuare miglioramenti nelle "cure" fornite. Infine, le Società Nazionali di Cardiologia, Aterosclerosi e Ipertensione dovrebbero stabilire una correlazione professionale formale con il Governo, con i Ministri della Sanità e con le altre organizzazioni governative per la prevenzione della malattia coronarica e delle altre malattie aterosclerotiche. Le società medico-scientifiche hanno la responsabilità di elaborare raccomandazioni professionali, basate sull'evidenza scientifica, che debbono essere utilizzate come una guida per una pratica clinica ottimale da parte dei cardiologi, dei medici ospedalieri e del territorio, e degli altri professionisti sanitari. I rappresentanti e le organizzazioni governative debbono quindi seguire politiche per assicurare che queste raccomandazioni, nell'ambito delle risorse finanziarie disponibili per quella società, siano implementate nella pratica.

BIBLIOGRAFIA

- [1] On behalf of the Task Force, Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J* 1997; 18:1231-48.
- [2] Marmot MG, Shipley MJ, Rose G. Inequalities in death specific explanations of a general pattern? *Lancet* 1984; ii:1003-6.
- [3] Marmot MG, Kogevinas M, Elston MA. Socio-economic status and disease. *WHO Reg Publ Eur Ser* 1991; 37:113-46.
- [4] Jacobsen BK, Thelle DS. Risk factors for coronary heart disease and levels of education. The Tromso Heart Study. *Am J Epidemiol* 1988; 127:923.
- [5] Winkleby MA, Fortmann SP, Barrett DC. Social class disparities in risk factors for disease. Eight-year prevalence patterns by level of education. *Prev Med* 1990; 19:1-12.
- [6] Luepker RV, Rosamond WD, Murphy R, et al. Socioeconomic status and coronary heart disease risk factor trends. The Minnesota Heart Survey. *Circulation* 1993; 88(part 1):2172-9.
- [7] Wagenknecht LE, Perkins LL, Cutter GR, et al. Cigarette smoking is strongly related to educational status. The CARDIA Study. *Prev Med* 1990; 19:158-69. [8] Osler M. Social class and health behaviour in Danish adults: a longitudinal study. *Public Health* 1993; 107:251-60.
- [9] Bolton-Smith C, Smith WCS, Woodward M, Tunstall-Pedoe H. Nutrient intakes of different social-class groups. Results from the Scottish Heart Health Study (SHHS). *Br J Nutr* 1991; 65:321-35.
- [10] Nourjah P, Wagener DK, Eberhardt M, Orowitz A M. Knowledge of risk factors and risk behaviours related to coronary heart diseases among blue and white collar males. *J Public Health Policy* 1994; 15:443-59.
- [11] Sobal J. Obesity and socioeconomic status: a framework for examining relationships between physical and social variables. *Med Anthropol* 1991; 13:231-47. [12] Burke GL, Savage PJ, Manorio TA, et al. Correlates of obesity in younger black and white women: The CARDIA Study. *Am J Pub Health* 1992; 82:1621-5.
- [13] Orth-Gomer K, Rosengren A, Wilhemsen L. Lack of social support and incidence of coronary heart disease in middleage Swedish men. *Psychos Med* 1993; 55:37-43.
- [14] Bosma H, Marmot MG, Hemingway H, Nicholson A, Brunner EJ, Stanfeld S. Low job control and risk of coronary heart disease in the Whitehall II (pros-pective cohort) study. *Br Med J* 1997; 314:558-65.
- [15] Theorell T, Tsutsumi A, Hallqvist J, et al. Decision latitude, job strain and myocardial infarction: A study of working men in Stockholm. *Am J Public Health* 1998; 88:382-8.

- [16] Chesney AM. Social support and heart disease in women. Implications for intervention. In Orth-Gomer K, Chesney AM, Wenger NK, eds. *Women, stress and heart disease*. Mahwah, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates. Publishers. 1998: 165-84.
- [17] Lynch JW, Kaplan GA, Cohen RD, et al. Do cardiovascular risk factors explain the relation between socio-economic status, risk of all cause mortality, cardiovascular mortality, and acute myocardial infarction? *Am J Epidemiol* 1996; 144:934-42.
- [18] Marmot MG, Bosma HH, Hemingway H, Brunner E, Stansfeld S. Contribution of job control and other risk factors to social variations in coronary heart disease incidence. *Lancet* 1997; 350:235-9.
- [19] Wamala SP, Orth-Gomer K. Interfaces of human biology and social organization: Challenges for future research. A National Report on: Promoting Research on Inequality in Health in Sweden, 1998.
- [20] Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994;15:1300-31; *Atherosclerosis* 1994; 110: 121-61.
- [21] Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of ischemic heart disease in clinical practice. *Cor Vasa* 1995; 37: K123-25.
- [22] Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension *Cyprus Med J* 1995: 13:3-12.
- [23] Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prévention de la maladie coronarienne en pratique clinique. *Coeur Vaisseaux* 1995; 10:1493-535. [24] Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension *Hellenic J Cardiol* 1995 36:228-38.
- [25] Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Koronaras sirds slimības profilakse klīniskā praksē. Eiropas Kardiologu biedrības. Eiropas Aterosklerozes biedrības un Eiropas Hipertensijas biedrības kopejā darba grupas ietukumī. *Latvian Arsts* 1995 10:6-12.
- [26] Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension *Hjerteforum* 1995 2:23-33.
- [27] Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Material Metodologic-Prevenirea Cardiopatiei Ischemice in Practica Clinica. Recomandarile grupului de experti ai Societatii Europene de Cardiologie ai Societatii Europene de Ateroscleroza si ai Societatii Europene de Hipertensiune. *Rev Rom Cardiol* 1995: 1:25 -9.
- [28] Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevención de la enfermedad coronaria en la práctica clínica. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS) y Sociedad Europea de Hipertensión (ESH). *Rev Esp Cardiol* 1995: 48:773-80
- [29] Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Koroner Kalp Hastahgindan Kotrunma ve Tedaviye Iliskin Ulusal Kilavuz. *Türk Kardiyol Dern Ars* 1995: 23:213- 24.
- [30] Kühn P. Die Herzrisikotabelle f ür den niedergelassene Arzt die wichtigsten Fakten der Herz-Kreislaufprävention zusammen *J Austr Med Assoc* 1996; 10:28-33.
- [31] Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prévention de la maladie coronarienne en pratique clinique: résumé pour les cliniciens. *J Cardiologie* 1996: 8:71-80
- [32] Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevencija koronarine bolesti srca u klinickoj praksi. Preporuke Radne skupine Europskoga kardiologskog drustva. Europskoga drustva za aterosklerozu I Europskoga drustva hipertenziju *J Croat Med Assoc* 1996: 108:21-226.
- [33] Suomen Sisätautilääkärien Yhdistyksen, Suomen Kardiologisen Seuran, Suomen Verenpaineyhdistyksen, Kunnallislääkärit-yhdistyksen Suomen Teollisuuslääketeiien Yhdistyksen ja Suomen Sydäntautiiliiton työryhmä. Sepelvaltimotautien ehkäisy Käytännön lääkärintyössä European Society of Cardiology European Atherosclerosis Societyn of European Societyn of Hypertensionin Task Forcen suosituksen suomalainen sovellus. *Suom Lääkäril* 1996: 51:783-802
- [34] Östör E. A coronariabetegség prevenciója a klinikai gyakorlatban. *Cardioscan* 1996; 2:43-8.
- [35] Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Ir Coll Phys Surg* 1996; 254:249-56.
- [36] Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevenzione della malattia coronarica nella pratica clinica. Raccomandazioni della Task Force costituita da European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society e European Society of Hypertension. *Cardiologia* 1996; 412:149-82.
- [37] Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevenirea Cardiopatiei Ischemice in Practica Clinica (Recomandarile grupului de experti ai societatiilor Europene de Cardiologie, Ateroscleroza si Hipertensiune). *Curier Medical* 1996; 2:56-9.
- [38] Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Zapobieganie chorobie wienkowej. Zalecenia Porozimienia zawartego przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne, Europejskie Towarzystwo Badan nad Miazdzy-ca I Europejskie Towarzystwo Nadcisnieniowe. *Zdrowe Serce* 1996; 3:4-20.
- [39] Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Recomendações na Prevenção Primária e Secundária da Doença das Coronárias. *Sociedade Port Cardiol Ateroscler Hipertens* 1996; 4:7-40.
- [40] Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Russ Med Soc Cardiol* 1996; 1-60.
- [41] Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevencia ischemickej choroby srdca v klinickej praxisuhrn pre klinikov. Odporúčania Komisie Európskej Kardiologickej Spolocnosti, Európskej Spolocnosti pre Aterosklerózu a Európskej spoločnosti pre Hypertenziu. *Noninvas Cardiol* 1996; 52:A3 9.
- [42] Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Ukr J Cardiol* 1996; 5:81-4.
- [43] Smith SC, Blair SN, Criqui MH, et al. AHA medical/scientific statement. Preventing heart attack and death in patients with coronary disease. *Circulation* 1995; 92:2-4.

- [44] Fuster V, Pearson TA. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. *JACC* 1996; 27:957- 1047.
- [45] EUROASPIRE Study Group. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. *European Action on Secondary Prevention through intervention to reduce events. Eur Heart J* 1997; 18:1569-92.
- [46] Bowker TJ, Clayton TC, Ingham J, et al. A British Cardiac Society survey of the potential for the secondary prevention of coronary disease—ASPIRE. *Heart* 1996; 75:334-42.
- [47] The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
- [48] Sacks FM, Pfeffer MA, Moye L, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *New Engl J Med* 1996; 335:1001-9.
- [49] LIPID Study Group. Design features and baseline characteristics of the LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) Study: a randomized trial in patients with previous acute myocardial infarction and/or unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995; 76:474-9.
- [50] Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *New Engl J Med* 1995; 333:1301-7.
- [51] Downs GR, Clearfield M, Weiss S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TEX-CAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Study). *J Am Med Assoc* 1998; 279: 1615-22.
- [52] Grundy SM, Baladit GJ, Criqui MH, et al. When to start cholesterol- lowering therapy in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1997; 95:1683-5.
- [53] Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, et al. Guide to primary prevention of cardiovascular diseases. *Circulation* 1997; 95:2329-31.
- [54] Pearson T, Rapaport E, Criqui M, et al. Optimal risk factor management in the patient after coronary revascularisation. A statement for healthcare professionals from an American Heart Association Writing Group. *Circulation* 1994; 90:3125-33.
- [55] Prevention of Coronary Heart Disease. Report of a WHO Expert Committee. WHO technical report series 678. Geneva: World Health Organization, 1982.
- [56] Barker DJP. Fetal origins of coronary heart disease. *Br Med J* 1995; 311:171-4.
- [57] Cardiovascular disease risk factors: new areas for research. Report of a WHO Scientific Group. WHO technical report series 841. Geneva: World Health Organization, 1994.
- [58] Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile: A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83:356-62.
- [59] For the CHS Collaborative Research Group, Ettinger WH, Wahl PW, Kuller LH, et al. Lipoprotein lipids in old people. Results from Cardiovascular Health Study. *Circulation* 1992; 86:858-69.
- [60] Kornitzer M, De Backer G, Dramaix M, et al. Belgian Heart Disease Prevention Project: incidence and mortality results. *Lancet* 1983; I:1066-70.
- [61] Hjerermann I, Velve Byre K, Holme I, Leren P. Effects of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. *Lancet* 1981; II:1303-10.
- [62] WHO European Collaborative Group. European Collaborative Trial of Multifactorial Prevention of Coronary Heart Disease: final report of the 6-years results. *Lancet* 1986; I:869-72.
- [63] Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. *J Am Med Assoc* 1982; 248:1465-77.
- [64] Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, et al. The multifactor primary prevention trial in Goteborg, Sweden. *Eur Heart J* 1986; 7:279-88.
- [65] Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Mortality rates after 10.5 years for participants in the multiple risk factor intervention trial. Findings related to a priori hypotheses of the trial. *J Am Med Assoc* 1990; 263:1795- 801.
- [66] De Backer G, Kornitzer M, Dramaix M, Kittel F, Thilly C, G r a ffar M, Vuylsteek K. The Belgian Heart Disease Prevention Project: 10-year mortality follow-up. *Eur Heart J* 1988; 9:238-42.
- [67] Rose G. WHO European collaborative trial of multifactorial prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1987; I:685.
- [68] Clarke R, Frost C, Collins R, et al. Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *Br Med J* 1997; 314:112-7.
- [69] Diet, nutrition and prevention of chronic diseases. Report of a WHO Study Group. WHO technical report series 797. Geneva: World Health Organization, 1990.
- [70] On behalf of the TRANSFAIR Study Group, Van Poppel G. Intake of trans fatty acids in Western Europe; the TRAN-SFAIR Study. *Lancet* 1998; 351:1099.
- [71] Katan MB, Grundy SM, Willett WC. Beyond low fats. Clinical debate. *New Engl J Med* 1997; 337:563-7.
- [72] Miettinen TA, Naukkarinen V, Huttunen J, Mattila S, Kumlin T. Fatty acid composition of serum lipids predicts myocardial infarction. *Br Med J* 1982; 285:993-6.
- [73] Wood DA, Riemersma RA, Butler S, et al. Linoleic and eicosapentaenoic acids in adipose tissue and platelets and risk of coronary heart disease. *Lancet* 1987; I:177-83.
- [74] De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; 343:1454-9.
- [75] Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. Effects of changes in fat, fish and fibre intakes on death and myocardial re-infarction: diet and re-infarction trial (DART). *Lancet* 1989; ii:757- 61.
- [76] De Deckere EAM, Korver O, Verschuren PM, Katan MB. Health aspects of fish and N-3 polyunsaturated fatty acids from plant and animal origin. *Eur J Clin Nutr* (in press).
- [77] Ness A, Powles JW. Fruit and vegetables, and cardiovascular disease: a review. *Int J Epidemiol* 1997; 26:1-13.
- [78] Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *New Engl J Med* 1989; 320:915-24.
- [79] Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *New Engl J Med* 1993; 328:1444-9.
- [80] Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *New Engl J Med* 1993; 328:1450-6.

- [81] Enstrom JE, Kanim LE, Klein MA. Vitamin C intake and mortality among a sample of the US population. *Epidemiology* 1993; 3:194-202.
- [82] Hertog MGL, Feskens EJM, Hollman PCH, Katan MB, Kromhout D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease. The Zutphen Elderly Study. *Lancet* 1993; 342:1007-11.
- [83] The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and B-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *New Engl J Med* 1994; 330:1029-35.
- [84] Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of B-carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *New Engl J Med* 1996; 334:1150-5.
- [85] Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, et al. Lack of effect of long-term supplementation with B-carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *New Engl J Med* 1996; 334:1145-9.
- [86] Rapola JM, Virtamo J, Ripatti S, et al. Randomised trial of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction. *Lancet* 1997; 349:1715-20.
- [87] Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996; 347:781-6.
- [88] Singh RB, Rastogi SS, Verma R, et al. Randomised controlled trial of a cardioprotective diet in patients with a recent acute myocardial infarction: results of one year follow-up. *Br Med J* 1992; 304:1015-9.
- [89] Huijbregts P, Feskens E, Räsänen L, et al. Dietary pattern and 20-year mortality in elderly men in Finland, Italy, and the Netherlands: longitudinal cohort study. *Br Med J* 1997; 315:13-7.
- [90] Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, et al. Diet and overall survival in elderly people. *Br Med J* 1995; 311:1457-60.
- [91] The 5th Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153:154-83.
- [92] INTERSALT Cooperative Research Group. INTERSALT: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *Br Med J* 1988; 297:319-28.
- [93] Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *New Engl J Med* 1997; 336:1117-24.
- [94] Bjorntorp P. Obesity. *Lancet* 1997; 350:423-6.
- [95] Prevention and management of the global epidemic of obesity. Report of the WHO consultation on obesity (Geneva, June 3-5, 1997). Geneva: World Health Organization, 1998.
- [96] Seidell JC. Dietary fat and obesity: an epidemiologic perspective. *Am J Clin Nutr (Suppl)* 1998; 67:546S-50S.
- [97] Pate RR, Blair SN, Haskell WL, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *J Am Med Assoc* 1995; 273:402-7.
- [98] Bartechi CE, MacKenzie TD, Schrier RW. The human costs of tobacco use (first of two parts). *New Engl J Med* 1994; 330:907-12.
- [99] MacKenzie TD, Bartechi CE, Schrier RW. The human costs of tobacco use (second of two parts). *New Engl J Med* 1994; 330:975-80.
- [100] Wilhelmsen L. Coronary heart disease: epidemiology of smoking and intervention studies of smoking. *Am Heart J* 1988; 115:242-9.
- [101] Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, et al. The primary prevention of myocardial infarction. *New Engl J Med* 1992; 326:1406-16.
- [102] Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and the risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *Br Med J* 1998; 316:1043-7.
- [103] Kawachi J, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Smoking cessation in relation to total mortality rates in women. *Ann Intern Med* 1993; 119:992-1000.
- [104] Dwyer JH. Exposure to environmental tobacco smoke and coronary risk. *Circulation* 1997; 96:1403-7.
- [105] Liam TH, He Y. Passive smoking and coronary heart disease: a brief review. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997; 24:993-6.
- [106] Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *Br Med J* 1997; 315:973-82.
- [107] Keys A, editor. Seven countries. A multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1980.
- [108] Yano K, Reed DM, McGee DL. Ten-year incidence of coronary heart disease in the Honolulu Heart Program: relationship to biological and lifestyle characteristics. *Am J Epidemiol* 1984; 119:653-66.
- [109] Hammond EC, Garfinkel L. Coronary heart disease, stroke and aortic aneurysm: factors in the etiology. *Arch Environ Health* 1969; 19:167-82.
- [110] Poikolainen K. Alcohol and mortality: a review. *J Clin Epidemiol* 1995; 48:455-65.
- [111] Duffy J. Alcohol consumption and all-cause mortality. *Int J Epidemiol* 1995; 24:100-5.
- [112] Thun MJ, Peto R, Lopez AD, Monaco JH, Henley J, Heath CW, Doll R. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly US adults. *New Engl J Med* 1997; 337:1705-14.
- [113] Doll R, Peto R, Hall E, Wheatley K, Gray R. Mortality in relation to consumption of alcohol; 13 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 1994; 309:911-8.
- [114] Shaper AG, Wannamethee G, Walker M. Alcohol and coronary heart disease: a perspective from the British Regional Heart Study. *Int J Epidemiol* 1994; 23:482-94.
- [115] Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, Stampfer MJ. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits? *Br Med J* 1996; 312:731-6.
- [116] Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Alcohol consumption, serum low density lipoprotein cholesterol concentration, and risk of ischaemic heart disease: six year follow-up in the Copenhagen male study. *Br Med J* 1996; 312:736-41.
- [117] Keil I, Chambless LE, Doring A, Filipiak B, Stieber J. The relation of alcohol intake to coronary heart disease and all cause mortality in a beer-drinking population. *Epidemiology* 1997; 8:150-6.
- [118] Rehm JT, Bondy SJ, Sempos CT, Vuong CV. Alcohol consumption and coronary heart disease morbidity and mortality. *Am J Epidemiol* 1997; 146:495-501.
- [119] Renaud S, Beswick AD, Fehily AM, Sharp DS, Elwood PC. Alcohol and platelet aggregation: the Caerphilly Prospective Heart Disease Study. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:1012-7.
- [120] Hendricks HFJ, Veenstra J, Velthuisnter Wierik EJM, Shaafsma J, Klufft C. Effect of moderate dose of alcohol with evening meal on fibrinolytic factors. *Br Med J* 1994; 308:1003-4.
- [121] Klatsky AL. Alcohol, coronary heart disease, and hypertension. *Ann Rev Med* 1996; 47:149-60.
- [122] Report of a Joint Working Group of the Royal College of Physicians, Psychiatrists and General Practitioners. Alcohol and heart in

perspective. London: Royal College of Physicians of London, 1995.

- [123] Suhonen O, Aromaa A, Reananen A, Knekt TP. Alcohol consumption and sudden coronary death in middle-aged Finnish men. *Acta Med Scand* 1987; 221:335-41.
- [124] Kauhanen J, Kaplan GA, Goldberg DE, Salonen JT. Beer bingeing and mortality: results from the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study, a prospective population based study. *Br Med J* 1997; 315:846-51.
- [125] Larsson B. Obesity and body fat distribution as predictors of coronary heart disease. In: Marmot M, Elliott P, editors. *Coronary heart disease epidemiology. From aetiology to public health*. London: Oxford University Press, 1992: 233- 41.
- [126] Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Weight, weight change, and coronary heart disease in women risk within the 'normal weight range'. *J Am Med Assoc* 1995; 273:461- 5.
- [127] Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al. Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men. *Am J Epidemiol* 1995; 141:1117-27.
- [128] Spataro JA, Dyer AR, Stamler J, Shekelle RB, Greenlund K, Garside D. Measures of adiposity and coronary heart disease mortality in the Chicago Western Electric Company Study. *J Clin Epidemiol* 1996; 49:849-57.
- [129] Jousilahti P, Tuomilehto J, Vartiainen E, Pekkanen J, Puska P. Body weight, cardiovascular risk factors, and coronary mortality. 15-year follow-up of middle-aged men and women in Eastern Finland. *Circulation* 1996; 93:1372-9.
- [130] Shaper AG, Wannamethee SG, Walker M. Body weight: implications for the prevention of coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus in a cohort study of middleaged men. *Br Med J* 1997; 314:1311-7.
- [131] Harris TB, Launer LJ, Madans J, Feldman JJ. Cohort study of effect of being overweight and change in weight on risk of coronary heart disease in old age. *Br Med J* 1997; 314:1791-4.
- [132] Reaven GM. Banting Lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-607.
- [133] Prineas RJ, Folsom AR, Kaye SA. Central adiposity and increased risk of coronary mortality in older women. *Ann Epidemiol* 1993; 3:35-41.
- [134] Folsom AR, Kaye SA, Sellers TA, et al. Body fat distribution and 5-year risk of death in older women. *J Am Med Assoc* 1993; 269:483-7.
- [135] Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, Erikssen G, Mundal R, Rodahl K. Physical fitness as a predictor of mortality in healthy middle-aged Norwegian men. *New Engl J Med* 1993; 328:553-7.
- [136] Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, Lee I-M, Jung DL, Kampert JB. The association of changes in physical activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *New Engl J Med* 1993; 328:538-45.
- [137] Blair SN. Changes in physical fitness and all-cause mortality: a prospective study of healthy and unhealthy men. *J Am Med Assoc* 1995; 73:1093-8.
- [138] Rosengren A, Wilhemsen L. Physical activity protects against coronary death and death from all causes in middle- aged men. Evidence from a 20-year follow-up of the primary prevention study in Göteborg. *Ann Epidemiol* 1997; 7:69-75.
- [139] Folsom AR, Arnett DK, Hutchinson RG, Liao F, Clegg LX, Cooper LS. Physical activity and incidence of coronary heart disease in middle-aged women and men. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29:901-9.
- [140] Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. Changes in physical activity mortality, and incidence of coronary heart disease in older men. *Lancet* 1998; 351:1603-8.
- [141] Physical activity and health. A report of the surgeon general. US DHHS 1996.
- [142] Goldbourt U. Physical activity, long-term CHD mortality and longevity: a review of studies over the last 30 years. *World Rev Nutr Diet* 1997; 82:229-39.
- [143] Leon AS, Myers MT, Connett J. Leisure time physical activity and the 16-year risks of mortality from coronary heart disease and all causes in the multiple risk factor intervention trial (MRFIT). *Int J Sports Med (Suppl 3)* 1997; 18:208- 15.
- [144] Shaper AG, Wannamethee G, Walker M. Physical activity hypertension and risk of heart attack in men without evidence of ischaemic heart disease. *J Human Hypert* 1994; 8:3-10.
- [145] Blair SN, Kampert JB, Kohl HW, et al. Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. *J Am Med Assoc* 1996; 276:205-10.
- [146] Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical activity and public health: a recommendation from the Centre for Disease Control and prevention and the American College of Sports Medicine. *J Am Med Assoc* 1995; 273:402-7.
- [147] Wenger NK, Froelicher ES, Smith LK, et al. Cardiac rehabilitation as secondary prevention. Clinical practice guidelines. DHHS Agency for Health Care Policy and Research, NHLBI, AHCPRR, 1995, publication no. 96-0673.
- [148] Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Goldberg RY, Muller JE. Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion—protection against triggering by regular exertion. *New Engl J Med* 1993; 329:1677-83.
- [149] Willich SN, Lewis M, Lovel H, Arnte H-K, Schubert F, Schroder R. Physical exertion as trigger of acute myocardial infarction. *New Engl J Med* 1993; 329:1684-90.
- [150] Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, Rimm AA. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. *J Am Med Assoc* 1988; 260:945-50.
- [151] O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989; 80:234-44.
- [152] Orth-Gomer J, Chesney MA. Social stress/strain and heart disease in women. In: Desmond GJ, Wenger NK, editors. *Women and heart disease*. Guildford, UK: Biddles, 1997: 407-20.
- [153] Barefoot JC, Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction and total mortality in a community sample. *Circulation* 1996; 93:1976-80.
- [154] Anda R, Williamson D, Jones D, Macera C, Baker E, Glassman A. Depressed-affect hopelessness and the risk of ischemic heart disease in a cohort of US adults. *Epidemiology* 1993; 4:285-94.
- [155] Williams RB, Haney TL, Lee KL, Kong YH, Blumenthal JA, Whalen RE. Type A behaviour, hostility, and coronary atherosclerosis. *Psychosom Med* 1980; 42:539-49.
- [156] Barefoot JC, Dahlstrom WG, Williams RB. Hostility, CHD incidence and total mortality: a 25-year follow-up study of 255 physicians. *Psychosom Med* 1983; 45:59-63.
- [157] Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91 :999-1005.
- [158] Everson SA, Kauhanen J, Kaplan GA, et al. Hostility and increased risk of mortality and acute myocardial infarction. The mediating role of behavioural risk factors. *Am J Epidemiol* 1997; 146:142-52.

- [159] Brunner E, Smith GD, Marmot M, et al. Childhood social circumstances and psychological and behavioural factors as determinants of plasma fibrinogen. *Lancet* 1996; 347:1008-13.
- [160] Rosengren A, Wilhensen L, Welin L, Tsipogianni A, Teger-Nilsson AC, Wedel H. Social influences and cardiovascular risk factors as determinants of plasma fibrinogen concentration in a general population sample of middle aged men. *Br Med J* 1990; 300:634-8.
- [161] Carney RM, Saunders RD, Freedland KE, Stein P, Rich MW, Jaffe AS. Association of depression with reduced heart rate variability in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 562-4.
- [162] Krittayaphong R, Cascio WE, Light KC, et al. Heart rate variability in patients with coronary artery disease. Differences in patients with higher and lower depression scores. *Psychosom Med* 1997; 59:231-5.
- [163] McCraty R, Atkinson M, Tiller WA, Rein G, Watkins AD. The effects of emotions on short-term power spectrum analysis of heart rate variability. *Am J Cardiol* 1995; 76:1089-93.
- [164] Mittleman AM, Maclure M, Nachmani M, et al. Educational attainment, anger and the risk of triggering myocardial infarction onset. *Arch Intern Med* 1997; 157:769-75.
- [165] Oldenburg B, Graham-Clarke P, Shaw J, Walker S. Modification of health behavior and lifestyle mediated by physicians. In: Orth-Gomer K, Schneiderman N, editors. Behavioral medicine approaches to cardiovascular disease prevention. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum, 1996: 203-26.
- [166] Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. *Lancet* 1990; 336(87708):129-33. [167] Burell G. Behavioral medicine interventions in secondary prevention of coronary heart disease. In: Orth-Gomer K, Schneiderman N, editors. Behavioural medicine approaches to cardiovascular disease prevention. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum, 1996: 227-36.
- [168] McMahon R, Peto R, Cuttler J, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335:765-74.
- [169] Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *J Am Med Assoc* 1996; 275:1571-6.
- [170] The Prospective Cardiovascular Münster Study (PROCAM). Prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/ or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988; 116:1713-24.
- [171] Walker WG, Neaton JD, Cutler JA, Neuwirth R, Cohen JD. Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Racial and treatment effects. The MRFIT Research Group. *J Am Med Assoc* 1992; 268:3085-91.
- [172] Stamler R, Stamler Y, Grimm R, et al. Nutritional therapy for high blood pressure. Final report of a four-year randomized controlled trial. The Hypertension Control Program. *J Am Med Assoc* 1987; 257:1484-91. [173] Stamler R, Stamler Y, Gosch FC, et al. Primary prevention of hypertension by nutritional hygienic means. Final report of a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 1989; 262:1801-7.
- [174] Hypertension Prevention Trial Research Group. Hypertension Prevention Trial: 3-year effects of dietary changes on blood pressure. *Arch Intern Med* 1990; 150:153-62.
- [175] Jula A, Rönnemaa T, Rastas M, Karvetti R-L, Maki Y. Longterm non-pharmacological treatment for mild to moderate hypertension. *J Intern Med* 1990; 227:413-21.
- [176] Langford HG, Davis B, Oberman A, et al. Effect of drug and diet treatment of mild hypertension on diastolic blood pressure. *Hypertension* 1991; 17:210-7.
- [177] Wassertheil-Smoller S, Blaufox MD, Oberman A S, Langford HG, Davis BR, Wylie-Rosett Y. The trial of Antihypertensive Interventions and Management (TAIM) Study: adequate weight loss, alone and combined with drug therapy in the treatment of mild hypertension. *Arch Intern Med* 1992; 152:131-6.
- [178] Chalmers J, Morgan T, Doyle A, et al. Australian National Health and Medical Research Council Dietary Salt Study in Mild Hypertension. *J Hypertens (Suppl 6)* 1986; 4:S629- S637.
- [179] The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. The effects of non-pharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels: results of the Trials of Hypertension Prevention. Phase 1. *J Am Med Assoc* 1992; 267:1213-20.
- [180] For the TOHMS Research Group, Grimm RH Jr, Grandits GA, Cutler JA, et al. Relationship of quality-of-life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the Treatment of Mild Hypertension Study. *Arch Intern Med* 1997; 157:638-48.
- [181] Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as firstline agents: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Assoc* 1997; 277:739-45.
- [182] Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2: short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335:827-38.
- [183] MacMahon S, Rodgers A. The effects of antihypertensive treatment on vascular disease: reappraisal of evidence of 1994. *Vasc Med Biol* 1994; 4:265-71.
- [184] Moser M, Hebert PR. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1214-8.
- [185] Mancia G, Grassi G. Considerations on current and future trials in hypertension. *Blood Pressure* 1996; 5:327-32.
- [186] Kannel WB, Gordon T. Evaluation of cardiovascular risk in the elderly: the Framingham Study. *Bull NY Acad Med* 1978; 54:573-91.
- [187] Curb JD, Maxwell MH, Schneider KA, Taylor JO, Shulman NB. Adverse effects of antihypertensive medications in the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Prog Cardiovasc Dis (Suppl 1)* 1986; 29:73-88.
- [188] Lindholm L, Ejlertsson G, Schersten B. High risks of cerebrocardiovascular morbidity in well treated male hypertensives. A retrospective study of 40-59-year-old hypertensives in a Swedish primary care district. *Acta Med Scand* 1984; 216:251-9.
- [189] Zanchetti A. Goals of antihypertensive treatment: prevention of cardiovascular events and prevention of organ damage. *Blood Pressure* 1992; 1:205-11.
- [190] Sytkowski PA, D'Agostino RB, Berlanger AJ, Kannel WB. Secular trends in long-term sustained hypertension, longterm treatment and cardiovascular mortality. The Framingham Heart Study 1950-1990. *Circulation* 1996; 93:697-703.
- [191] Dahlöf B, Lindholm LG, Hansson L, Schersten B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338:1281-5.
- [192] MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Br Med J* 1992; 304:405-12.
- [193] Amery A, Birkenhäger W, Brixko P, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial. *Lancet* 1985; 1:1349-54.
- [194] Coope J, Warrender TS. Randomized trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J* 1986; 293:1145-

51.

- [195] Thijs L, Fagard R, Lijnen P, Staessen Y, Van Hoof R, Amery A. A meta-analysis of outcome trials in elderly hypertensives. *J Hypertens* 1992; 10:1103-9.
- [196] Staessen J, Amery A, Fagard R. Isolated systolic hypertension in the elderly. *J Hypertens* 1990; 8:393-405.
- [197] Kannel WB, Dawber TR, McGee DL. Perspectives on systolic hypertension. the Framingham Study. *Circulation* 1980; 61:1179-82.
- [198] SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Am Med Assoc* 1991; 265:3255-64.
- [199] For the Systolic Hypertension-Europe (Syst-Eur) Trial Investigators, Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Morbidity and mortality in the placebo-controlled European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. *Lancet* 1997; 360:757-64.
- [200] D'Agostino RB, Belanger AY, Kannel WB, Cruickshank JM. Relationship of low diastolic blood pressure to coronary heart disease in the presence of myocardial infarction: the Framingham study. *Br Med J* 1991; 303:385-9.
- [201] Browner WS, Hulley SB. Effect of risk factor status on treatment criteria. Implications of hypertension trials. *Hypertension (Suppl 1)* 1989; 13:51-56.
- [202] For the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group, Flack JM Jr, Neaton J, Grimm R, et al. Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92:2437-45.
- [203] Cruickshank JM. Blockers: primary and secondary prevention. *J Cardiovasc Pharmacol (Suppl)* 1992; 11:55-69.
- [204] The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Secondary prevention with verapamil after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66:331-401.
- [205] Fourth International Study of Infarct Survival. Protocol for a large simple study of the effects of oral mononitrate, of oral captopril, and of intravenous magnesium. ISIS-4 Collaborative Group. *Am J Cardiol* 1991; 68:87D-100D.
- [206] Polese A, De Cesare N, Montorsi P, et al. Upward shift of the lower range of coronary flow autoregulation in hypertensive patients with hypertrophy of the left ventricle. *Circulation* 1991; 83:845-53.
- [207] Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med* 1992; 152:1490-500.
- [208] Davey-Smith G, Shipley MJ, Marmot MG, Rose G. Plasma cholesterol and mortality: the Whitehall Study. *J Am Med Assoc* 1992; 267:70-6.
- [209] Chen Z, Peto R, Collins R, MacMahon S, Lu J, Li W. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in a population with low cholesterol concentrations. *Br Med J* 1991; 303:276-82.
- [210] Ulvenstam G, Bergstrand R, Johansson S, et al. Prognostic importance of cholesterol levels after myocardial infarction. *Prev Med* 1984; 13:355-66.
- [211] Pekkanen J, Linn S, Heiss J, et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without pre-existing cardiovascular disease. *New Engl J Med* 1990; 322:1700-7.
- [212] Wong ND, Wilson PWF, Kannel WB. Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infarction: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1991; 115:687-93.
- [213] West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998; 97:1440-5.
- [214] For the Scandinavian Simvastatin Survival Group, Pedersen TR, Olsson AG, Færgeman O, et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998; 97:1453-60.
- [215] Rosengren A, Hagman M, Wedel H, Wilhelmsen L. Serum cholesterol and long-term prognosis in middle-aged men with myocardial infarction and angina pectoris. A 16-year follow-up of the Primary Prevention Study in Göteborg, Sweden. *Eur Heart J* 1997; 18:754-61.
- [216] Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl A):A2-A11.
- [217] Abbot RD, Wilson PW, Kannel WB, Castelli WP. High density lipoprotein, total cholesterol screening and myocardial infarction. The Framingham Study. *Arteriosclerosis* 1988; 8:207-11.
- [218] Pocock SJ, Shaper AG, Phillips AN. HDL-cholesterol, triglycerides and total cholesterol in ischaemic heart disease. *Br Med J* 1989; 298:998-1002.
- [219] Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Tenkanen L, Frick MH. Relationships between baseline lipid and lipoprotein values and the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Am J Cardiol* 1989; 63:42H-7H.
- [220] For the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group, Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316099 white men. *Arch Intern Med* 1992; 152:56-64.
- [221] Study Group of the European Atherosclerosis Society. Strategies for the prevention of coronary heart disease. *Eur Heart J* 1987; 8:77-88.
- [222] Prevention of coronary heart disease: scientific background and new clinical guidelines. Recommendations of the European Atherosclerosis Society prepared by the International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1992; 2:113-56. Published also as a book— London: Current Medical Literature, 1993.
- [223] A desk top guide to the management of risk factors for coronary heart disease. European Atherosclerosis Society, 1992.
- [224] National Cholesterol Education Program. Second report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel 11). *Circulation* 1994; 89:1329-445.
- [225] Austin MA. Plasma triglycerides as a risk factor for coronary heart disease: the epidemiologic evidence and beyond. *Am J Epidemiol* 1989; 129:249-59.
- [226] Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein (a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996; 77:1179-84.
- [227] Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease. An 8-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998; 97:1029-36.
- [228] Nordestgaard BG. The vascular endothelial barrier—selective retention of lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7:269-73.
- [229] Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease. III. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new, inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973; 52:1544-68.
- [230] Genest JJ Jr, Martin-Munley SS, McNamara JR, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease.

- Circulation 1992; 85:2025-33.
- [231] Austin MA. Triacylglycerol and coronary heart disease. *Proc Nutr Soc* 1997; 56:667-70.
- [232] Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Breslow JL, Buring JE. Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96:2520-5.
- [233] Ericsson C-G, Nilsson J, Svane B, Hamsten A. Effect of bezafibrate treatment over five years on coronary plaques causing 20% to 50% diameter narrowing (Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial, BECAIT). *Am J Cardiol* 1997; 80:1125-9
- [234] H a ffrner SM, Applebaum-Bowden D, Wahl PW, et al. Epidemiological correlates of high density lipoprotein subfractions, apolipoproteins A-I, A-II and D, and lecithin cholesterol acyltransferase E: effect of smoking, alcohol and adiposity. *Arteriosclerosis* 1985; 5:169-77.
- [235] Robinson D, Ferus JA, Bevan EA, Stock J, Williams PT, Galton DJ. High density lipoprotein subfractions and coronary risk factors in normal men. *Arteriosclerosis* 1987; 7:341-6.
- [236] Manninen V, Tenkanen H, Koskinen P, et al. Joint effects of serum triglycerides and LDL-cholesterol and HDL-cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Disease Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992; 85:37-45.
- [237] Manninen V, Elo MO, Frick MH, et al. Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *J Am Med Assoc* 1988; 260: 641-51.
- [238] Frick MH, Syvanne M, Nieminen MS, et al. Prevention of the angiographic progression of coronary and vein-graft atherosclerosis by gemfibrozil after coronary bypass surgery in men with low levels of HDL-cholesterol. Lipid Coronary Angiography Trial (LOCAT) Study Group. *Circulation* 1997; 96:2137-43.
- [239] Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerosis coronary artery disease (the PROCAM experience). *Am J Cardiol* 1992; 70:733-7.
- [240] Sniderman AD, Shapiro S, Marpole DG, Skinner BF, Teng B, Kwiterovich PO Jr. Association of coronary atherosclerosis with hyperbetalipoproteinemia (increased protein but normal cholesterol levels in human plasma low-density (B) lipoproteins. *PNAS* 1980; 77:604-8.
- [241] Sandholzer C, Saha N, Kark JD, et al. Apo(A) isoforms predict risk for coronary heart disease. A study in six populations. *Arterioscler Thromb* 1992; 12:1214-26.
- [242] Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *Br Med J* 1994; 308:367-73.
- [243] Fager G, Wiklung O. Cholesterol reduction and clinical benefit. Are there limits to our expectations? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:3527-33.
- [244] Davey Smith G, Song F, Sheldon TA. Cholesterol lowering and mortality: the importance of considering initial level of risk. *Br Med J* 1993; 306:1367-73.
- [245] Superko HR, Krauss RM. Coronary artery disease regression. Convincing evidence for the benefit of aggressive lipoprotein management. *Circulation* 1994; 90:1056-69.
- [246] Waters D, Higginson L, Gladstone P, et al. Effects of monotherapy with an HMG-CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography. The Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial. *Circulation* 1994; 89:959- 68.
- [247] Sacks FM, Pasternak RC, Gibson CM, Rosner B, Stone PH. Effect on coronary atherosclerosis of decrease in plasma cholesterol concentrations in normo-cholesterolaemic patients. *Lancet* 1994; 344:1182-6.
- [248] MAAS Investigators. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study. *Lancet* 1994; 344:633-8.
- [249] Pitt B, Mancini GBJ, Ellis SG, Osman HS, Park J-S, McGovern ME. Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC 1): reduction in atherosclerosis progression and clinical events. *JACC* 1995; 26:1133 9.
- [250] Jukema JW, Bruschke AVG, van Boven AJ, et al. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. T h e Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995; 91:2528-40.
- [251] Herd JA, Ballantyne CM, Farmer JA, et al. Effects of fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with mild to moderate cholesterol elevations (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study, LCAS). *Am J Cardiol* 1997; 80:278- 86.
- [252] Tamura A, Mikuriya Y, Nasu M. Effect of pravastatin (10 mg/day) on progression of coronary atherosclerosis in patients with serum total cholesterol levels from 160 to 220 mg/dl and angiographically documented coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 79:893-6.
- [253] Post Coronary Artery By-Pass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery by-pass grafts. *New Engl J Med* 1997; 336:153-62.
- [254] Report of the Committee of Principal Investigators. WHO cooperative trial on primary prevention of ischemic heart disease with clofibrate to lower serum cholesterol: final mortality follow-up. *Lancet* 1984; 2:600-4.
- [255] Jacobs D, Blackburn H, Higgins M, et al. Report of the Consensus on Low Blood Cholesterol: mortality associations. *Circulation* 1992; 86:1046-60.
- [256] Lewis B, Tikkanen MJ. Blood total cholesterol and mortality: causality, consequence and confounders. *Am J Cardiol* 1994; 73:80-5.
- [257] Davey Smith G, Pekkanen J. Should there be a moratorium on the use of cholesterol lowering drugs. *Br Med J* 1992; 304:431-4.
- [258] Pedersen TR, Berg K, Cook TJ, et al. Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1996; 156:2085-92.
- [259] For the Scandinavian Simvastatin Group, Miettinen TA, Pyörälä K, Olsson AG, et al. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris. *Circulation* 1997;96:4211-8.
- [260] Crouse III JR, Byington RP, Hoen HM, Furberg CD. Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. *Arch Intern Med* 1997; 157:1305-10.
- [261] Herbert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *J Am Med Assoc* 1997; 278:313-21.
- [262] Caro J, Klittich W, McGuire A, et al. The West of Scotland coronary prevention study: economic benefit analysis of primary prevention with pravastatin. *Br Med J* 1997; 315:1577-82.
- [263] Jönsson B, Johannesson M, Kjekshus J, Olsson AG, Pedersen TR, Wedel H. Cost-effectiveness of cholesterol lowering. *Eur Heart J* 1996; 17:1001-7.

- [264] West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Baseline risk factors and their association with outcome in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Am J Cardiol* 1997; 79:756-62
- [265] Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. *Diabetes Care* 1997; 20:614-20.
- [266] Goldbourt U, Bebar S, Reicher-Reis H, et al. Rationale and design of a secondary prevention trial of increasing serum high-density lipoprotein cholesterol and reducing triglycerides in patients with clinically manifest atherosclerotic heart disease (Bezafibrate Infarction Prevention Trial). *Am J Cardiol* 1993; 71:909-15.
- [267] Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia; safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *New Engl J Med* 1987; 317:1237-45.
- [268] Pyörälä K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev* 1987; 3:463-524.
- [269] Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, et al. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1987; 59:750-5.
- [270] Yudkin JS, Blauth C, Drury P, et al. Prevention and management of cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus: an evidence base. *Diabet Med (Suppl)* 1996; 13:101-21.
- [271] Laakso M, Lehto S. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Rev* 1997; 5:294-315.
- [272] Haffner SM, Miettinen H. Insulin resistance implications for type II diabetes mellitus and coronary heart disease. *Am J Med* 1997; 103:152-62.
- [273] Nathan DM, Meigs J, Singer DE. The epidemiology of cardiovascular disease in Type 2 diabetes mellitus: how sweet it is... or is it? *Lancet (Suppl 1)* 1997; 350:4-9.
- [274] Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21:160-78.
- [275] The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183-97.
- [276] For the WHO Consultation, Alberti KGMM, Zimmet P. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and clarification of diabetes mellitus. Provisional Report of a WHO Consultation. *Diabet Med* 1998; 15:539-53.
- [277] Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. Technical Report Series 646. Geneva: World Health Organization, 1985.
- [278] Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men: 20-year follow-up in the Whitohall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998; 21:360-7.
- [279] Klein R. Kelly West Lecture 1994: hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18:258-68.
- [280] Kuusisto J, Mykkanen L, Pyörälä K, Laakso M. NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes* 1994; 43:960-7. [281] Lehto S, Ronnema T, Haffner SM, Pyörälä K, Kallio V, Laakso M. Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM. *Diabetes* 1997; 46:1354-9.
- [282] For the United Kingdom Prospective Diabetes Study Group, Turner RC, Millns H, Neil HAW, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: UK prospective diabetes study (UKPDS:23). *Br Med J* 1998; 316:823-8.
- [283] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetics on the development and progress of the long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1993; 329:977-86.
- [284] On behalf of the UK Prospective Diabetes Study Group, Turner RC, Holman RR. The UK Prospective Diabetes Study. *Ann Med* 1996; 28:439-44.
- [285] Malmberg K, Rydén L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI Study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:57-65.
- [286] Nesto RW, Zarich S. Acute myocardial infarction in diabetes mellitus. Lessons learned from ACE in Libation. *Circulation* 1998; 97: 12-5.
- [287] Manson JE, Golditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* 1991; 151:1141-7.
- [288] For the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group, Stamler J, Vaccaro O, Neaton J, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1991; 14:173-94.
- [289] Adlerbert AM, Rosengren A, Wilhelmsen L. Diabetes and long-term risk of mortality from coronary heart disease and other causes in middle-aged Swedish men. A general population study. *Diabetes Care* 1998; 21:539-45.
- [290] European Arterial Risk Policy Group on behalf of the International Diabetes federation (European Region). A strategy for arterial risk assessment and management in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabet Med* 1997; 14:611-21.
- [291] Fuller JH, Stevens LK, Chaturvedi N, Holloway JF. Antihypertensive therapy in diabetes mellitus. *Cochrane Rev* (updated 28/08/1997).
- [292] Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al. Effect of diuretic-based anti-hypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *J Am Med Assoc* 1996; 276:1886-92.
- [293] For the HOT Study Group, Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Randomised Trial. *Lancet* 1998; 351:1755-62.
- [294] Mykkanen L, Ronnema T, Marniemi J, Haffner SM, Bergman R, Laakso M. Insulin sensitivity is not an important determinant of plasminogen activator inhibitor-1 activity. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:1264-71.
- [295] Juhan-Vague I, Alessi MC. PAI-1, obesity, insulin resistance and risk of cardiovascular events. *Thromb Haemost* 1997; 78:656-60.
- [296] Laakso M. Insulin resistance and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7:217-26.
- [297] Boushey C, Beresford SAA, Omenn G, Motulsky A. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *J Am Med Assoc* 1995; 274:1049-57.
- [298] Alftan G, Pekkanen J, Jauhainen M, et al. Relations of serum homocysteine and lipoprotein (a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study. *Atherosclerosis* 1994; 106:9-19.
- [299] Evans RW, Shaten BJ, Hempel JD, Cutler JA, Kuller LH. Homocysteine and risk of cardiovascular disease in Multiple Risk Factor Interventional Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:1947-53.
- [300] Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *J Am Med Assoc* 1997; 277:1775-81.
- [301] Harmon DL, Woodside JV, Yarnell JWG, et al. The common 'thermolabile' variant of methylenetetrahydrofolate reductase is a major determinant of mild hyperhomocysteinemia. *Q J Med* 1996; 89:571-7.182.

- [302] Jacques PF, Bostom AG, Williams RR, et al. Relation between folate status, a common mutation in methyl-ene-tetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation* 1996; 93:7-9,179.
- [303] Wilhelmsen L, Svärdsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin J. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *New Engl J Med* 1984; 311:501-5.
- [304] Mead TW, Mellows S, Brozovic M, et al. Haemostatic function and ischemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; ii:533-7.
- [305] Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. *J Am Med Assoc* 1987; 258:1183-6.
- [306] Yarnell JWG, Baker IA, Sweetman PM, et al. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischaemic heart diseases: the Caerphilly and Speewell Collaborative Heart Disease Studies. *Circulation* 1991; 83:836-44.
- [307] Bara L, Nicaud V, Tiret L, Cambien F, Samama MM. Expression of a paternal history of premature myocardial infarction on fibrinogen, factor Vllc and PAI-I in European offspring: the EARS Study. *Thromb Haemost* 1994; 71:434-40.
- [308] Behague I, Poirier O, Nicaud V, et al. Fibrinogen gene polymorphisms are associated with plasma fibrinogen and coronary artery disease in patients with myocardial infarction. The ECTIM Study. *Circulation* 1996; 93:440-9.
- [309] Meade TW. Fibrinogen and other clotting factors in cardiovascular disease. In: Francis RB Jr, editor. *Atherosclerotic vascular disease, hemostasis, and endothelial function*. New York: Marcel Dekker, 1992:1-32.
- [310] Junker R, Heinrich J, Schulte H, van de Loo J, Assmann G. Coagulation factor VII and the risk of coronary heart disease in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:1539-44.
- [311] Folsom AR, Wu KK, Shahar E, Davis CE. Association of hemostatic variables with prevalent cardiovascular disease and asymptomatic carotid artery atherosclerosis. *Arterioscler Thromb* 1993; 13:1829-36.
- [312] Hamsten A, Wiman B, De Faire U, Blombäck M. Increased plasma levels of rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *New Engl J Med* 1985; 313:1557-63.
- [313] Hamsten A, de Faire U, Walldius G, et al. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987; ii:3-9.
- [314] Eriksson P, Kallin B, Van't Hooft FM, Bavenholm P, Hamsten A. Allele specific increase in basal transcription of the PAI-I gene is associated with myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:1851-5.
- [315] Ye S, Green FR, Scarabin PY, et al. The 4G/5G genetic polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-I (PAI-I) gene is associated with differences in plasma PAI-I activity but not with risk of myocardial infarction in the ECTIM study. *Thromb Haemost* 1995; 74:837-41.
- [316] Thaulow E, Erikssen J, Sandvik K-L, et al. Blood platelet count and function are related to total and cardiovascular health in apparently healthy men. *Circulation* 1991; 84:613-7.
- [317] Elwood PC, Renaud S, Sharp DS, Beswick AD, O'Brien JR, Yarnell JW. Ischaemic heart disease and platelet aggregation. The Caerphilly Collaborative Heart Disease Study. *Circulation* 1991; 83:38-44.
- [318] Wu KK. Genetic markers: genes involved in thrombosis. *JCR* 1997; 4:347-52.
- [319] Weiss EJ, Bray PF, Tayback M, et al. A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. *New Engl J Med* 1996; 334:1090-4.
- [320] Walter DH, Schachinger V, Elsner M, Dimmeler S, Zethor AM. Platelet glycoprotein IIIa polymorphisms and risk of coronary stent thrombosis. *Lancet* 1997; 350:1217-9.
- [321] Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. 1. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994; 308:81-106.
- [322] The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis Prevention Trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998; 351:233-41.
- [323] Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997; 349:461-6.
- [324] Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1996; 144:537-47.
- [325] Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *New Engl J Med* 1997; 336:973-9.
- [326] Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL-cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97:2007-11.
- [327] Koenig W, Froehlich M, Sund M, et al. C-reactive protein (CRP) predicts the risk of coronary heart disease (CHD) in healthy middle-aged men: results from the MONICA Augsburg cohort study, 1984/85-1992. *Circulation (Suppl 1)* 1997; 96:I-99 (Abstract).
- [328] Tracy R, Lomalae R, Psaty B, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:1121-7.
- [329] Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998; 97:425-8.
- [330] Mendall MA, Patel P, Asante M, et al. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart* 1997; 78:273-7.
- [331] Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *J Am Med Assoc* 1998; 279:1477-82.
- [332] Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MK, Allen J. Plasma concentrations of soluble intercellular adhesion molecule I and risk of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998; 351:88-92.
- [333] Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997; 350:430-6.
- [334] Muhlestein JB, Hammond EH, Carlquist JF, et al. Increased incidence of Chlamydia species within the coronary arteries of patients with symptomatic atherosclerotic versus other forms of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1555-61.
- [335] Gupta S, Leatham EW, Carrington D, Mendall MA, Kaski JC, Camm AJ. Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96:404-7.
- [336] For the ROXIS Study Group, Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, Beck E, Mautner B. Randomized trial of roxithromycin in non Q wave coronary syndromes: ROXIS pilot study. *Lancet* 1997; 350:404-7.
- [337] Inman WHW, Vessey MF, Westerholm B, Englund A. Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives: a

- report to the Committee on Safety of Drugs. *Br Med J* 1970; 2:203-9.
- [338] Mann JJ. Oral contraceptives and the cardiovascular risk. In: Oliver MF, editor. *Coronary heart disease in young women*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1978:184-94.
- [339] Cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Report of a WHO Scientific Group. WHO Technical Report Series 877. Geneva: World Health Organization, 1998.
- [340] Oliver MF, Boyd JS. Effect of bilateral ovariectomy on coronary artery disease and serum lipid levels. *Lancet* 1959; ii:690-4.
- [341] Robinson RW, Higano N, Cohen WD. Increased incidence of coronary heart disease in women castrated prior to the menopause. *Arch Intern Med* 1959; 104: 908-13
- [342] Palmer JR, Rosenberg L, Shapiro S. Reproductive factors and risk of myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 1992; 136:408-16.
- [343] Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, et al. Cardiovascular mortality and non-contraceptive estrogen use in women: results from the Lipid Research Clinic's Program Follow-up Study. *Circulation* 1987, 75:1002-9.
- [344] Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 26:47-63.
- [345] Grady D, Rubin SH, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117:1016-37.
- [346] Wallentin L, Larsson-Cohn V. Metabolic and hormonal effects of postmenopausal oestrogen replacement treatment. II. Plasma lipids. *Acta Endocrinol* 1977; 86:597-607.
- [347] Wanl P, Walden C, Knoop R, et al. Effect of oestrogen/ progestin potency on lipid/lipoprotein cholesterol. *New Engl J Med* 1983; 308:862-7.
- [348] Cauley JA, La Parte R, Kuller L, et al. Menopausal oestrogen use, high density cholesterol subfractions and liver function. *Atherosclerosis* 1983; 49:31-9.
- [349] Barrett-Connor E, Slone S, Greendale G, et al. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Study: primary outcomes in adherent women. *Maturitas* 1997; 27:261-74.
- [350] Brinton LA. The relationship of exogenous oestrogens to cancer risk. *Cancer Detect Prev* 1984; 7:159-71.
- [351] Shapiro S, Kelly J, Rosenberg L, et al. Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. *New Engl J Med* 1955; 313:969-72.
- [352] Brinton LA, Hoover R, Fraumeni JF. Menopausal oestrogens and breast cancer risk: an expanded case-control study. *Br J Cancer* 1986; 54:825-32.
- [353] Wingo PA, Layde PM, Lee NC, et al. The risk of breast cancer in postmenopausal women who have used estrogen replacement therapy. *J Am Med Assoc* 1987; 257:209-15.
- [354] Bergkvist L, Adami HO, Persson J, et al. The risk of breast cancer after oestrogen and oestrogen progestin replacement. *New Engl J Med* 1989; 321:193-7.
- [355] Marenberg ME, Risch N, Berkman LF, Floderus B, De Faire U. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *New Engl J Med* 1994; 330:1041-6.
- [356] Wilson PWF, Schaefer EJ, Larson MG, Ordovas JM. Apo E allele and risk of coronary disease a meta-analysis. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16:1250-5.
- [357] Cambien F, Evans AE. The angiotensin-I converting enzyme (ACE) gene polymorphism and coronary heart disease. *Eur Heart J (Suppl K)* 1995; 16:13-22.
- [358] Montgomery HE, Clarkson P, Dollery CM, et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training. *Circulation* 1997; 96:741-7.
- [359] Amant C, Bauters C, Bodart JC, et al. D allele of the angiotensin I-converting enzyme is a major risk factor for restenosis after coronary stenting. *Circulation* 1997; 96:56-60.
- [360] Ribichini F, Steffenino G, Dallavalle A, et al. Plasma activity and insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme a major risk factor and a marker of risk of coronary stent restenosis. *Circulation* 1998; 97:147-54.
- [361] Pinto YM, van Gilst WH, Kingma H, Schankert H. Deletion allele of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:1622-6.
- [362] Andersson B, Sylven C. The DD genotype of the angiotensin converting enzyme gene is associated with increased mortality in idiopathic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:162-7.
- [363] Montgomery HE, Clarkson P, Nwose OM, et al. The acute rise in plasma fibrinogen concentration with exercise is influenced by the G453A polymorphism of the β -fibrinogen gene. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16:386-91.
- [364] Gardemann A, Schwartz O, Haberbosch W, et al. Positive association of the β -fibrinogen H1/H2 gene variation to basal fibrinogen levels and to the increase in fibrinogen concentration during acute phase reaction but not to coronary artery disease and myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1997; 77:1120-6.
- [365] De Maat MPM, Kastelein JJP, Jukema JW, et al. 455G/A polymorphism of the β -fibrinogen gene is associated with the progression of coronary atherosclerosis in symptomatic men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:265-71.
- [366] Fumeron F, Betonlle D, Luc G, et al. Alcohol intake modulates the effect of a polymorphism of the cholesteryl ester transfer protein gene on plasma high density lipoprotein and the risk of myocardial infarction. *J Clin Invest* 1995; 96:1664-71.
- [367] Jacques PF, Bostom AG, Williams RR, et al. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation* 1996; 93:7-9.
- [368] Harmon DL, Woodside JV, Yarnell JWG, et al. The common thermolabile variant of methylene tetrahydrofolate reductase is a major determinant of mild hyperhomocysteinaemia. *Q J Med* 1996; 89:571-7.
- [369] Cusi D, Barlassina C, Azzani T, et al. Polymorphisms of aadducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension. *Lancet* 1997; 349:1353-7.
- [370] Wilhelmssen L. Salt and hypertension. *Clin Sci* 1979; 57:455S-8S.
- [371] Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO technical report series 854. Geneva: World Health Organization, 1995.
- [372] Han TS, van Leer EM, Seidell JC, Lean MEJ. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *Br Med J* 1995; 311:1401-15.
- [373] Mancia G, Ferrari AU, Gregorini L, et al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983; 53:96-104.
- [374] Management Committee of the Australian National Blood Pressure Study. The Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension.

- Lancet 1980; 1:1261-7.
- [375] Mancia G, Di Rienzo M, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring: use in hypertension research and clinical practice. *Hypertension* 1993; 21:510-24.
- [376] Pickering TG, James GD, Boddie C, Harsfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *J Am Med Assoc* 1988; 259:225-8.
- [377] Mancia G, Bertinieri G, Parati G, et al. Effects of blood pressure measurement by the doctor on patients' blood pressure and heart rate. *Lancet* 1983; 2:695-8.
- [378] Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Grassi G, Casadei R, Zanchetti A. Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse. *Hypertension* 1987; 9:209-15.
- [379] Mancia G, Sega R, Bravic C, De Vito G, Valagussa F, Cesana G, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure normality: results from the PA M E L A s t u d y. *J Hypert* 1995; 13:1377-90.
- [380] Staessen J, Fagard R, Lijnen P, Thijs L, Van Hoof R, Amery A. Mean and range of ambulatory blood pressure in normotensive subjects from a meta-analysis of 23 studies. *Am J Cardiol* 1991; 67:723-7.
- [381] Mancia G, Zanchetti A. Editor's corner: white-coat hypertension: misnomers, misconceptions and misunderstandings. What should we do next? *J Hypertens* 1996; 14:1049-52.
- [382] McCall M, Elmfeldt D, Vedin A, Wilhelmsson C, Wedel H, Wilhemsen L. Influence of myocardial infarction on blood pressure and serum cholesterol. *Acta Med Scand* 1979; 206:477-81.
- [383] Yu HH, Ginsburg GS, Harris N, Rifai N. Evaluation and clinical application of a direct low-density lipoprotein cholesterol assay in normolipidemic and hyperlipidemic adults. *Am J Cardiol* 1997; 80:1295-9.
- [384] Mbewu AD, Durrington PN, Bulleid S, Mackness MI. The immediate effect of streptokinase on serum lipoprotein(a) concentration and the effect of myocardial infarction on serum lipoprotein (a), apo AI and B lipids and C-reactive protein. *Atherosclerosis* 1993; 103:65-71.
- [385] Shankat N, Ashraf SS, Mackness MI, Mbewu A D , Bhatnagar D, Durrington PN. A prospective study of serum lipoproteins after coronary bypass surgery. *Q J Med* 1994; 87:539-45.
- [386] ESC Working Group on Exercise Physiology, Physiopathology and Electrocardiography. Guidelines for cardiac exercise testing. *Eur Heart J* 1993; 14:969-88.
- [387] Prochaska JO, DiClemente CC, Norcross JC. In search of how people change: Applications to addictive behavior. *Am Psychol* 1992; 47:1102-14.
- [388] Prochaska JO, Vilicer WF, DiClemente CC, Fava J. Measuring processes of change: application to the cessation of smoking. *J Cons Clin Psychol* 1988;56:520-5.
- [389] Kottke TE, Battista RN, De Friese GH, Brekke ML. Attributes of successful smoking cessation interventions in medical practice: a meta-analysis of 39 controlled trials. *J Am Med Assoc* 1988; 259:2883-9.
- [390] Law M, Tang JL. An analysis of effectiveness of interventions intended to help people stop smoking. *Arch Int Med* 1995; 155:1933-41.
- [391] Schwartz J. Review and evaluation of smoking cessation methods: the US and Canada 1978-1985. National Institute of Health Publication 87-2940. Washington, DC: US Government Printing Office, 1987.
- [392] Austoker J, Sanders D, Fowler G. Smoking and cancer: smoking cessation. *Br Med J* 1994; 308:1478-82.
- [393] Ockene IS, Houston Miller N. Cigarette smoking, cardio-vascular disease, and stroke. *Circulation* 1997; 96:3243-7.
- [394] Silagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M. Meta-analysis of efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994; 343:139-42.
- [395] Joseph AM, Norman SM, Ferry LH, et al. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *New Engl J Med* 1996; 335:1792-8.
- [396] Task Force of the Working Group on Cardiac Rehabilitation of the European Society of Cardiology. Long-term comprehensive care of cardiac patients. *Eur Heart J (Suppl C)* 1992; 13:1-45.
- [397] Fletcher GF. How to implement physical activity in primary and secondary prevention. *Circulation* 1997; 96:355-7.
- [398] Guidelines Sub-Committee. 1993 Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a World Health Organization/International Society of Hypertension Meeting. *J Hypertens* 1993; 11:905-18.
- [399] The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157:2413-45.
- [400] Hypertension control. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 862. Geneva: World Health Organization, 1996.
- [401] Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of ecocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *New Engl J Med* 1990; 322:1561-6.
- [402] Casale PN, Devereaux RB, Milner M. Value of ecocardiographic left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Int Med* 1986; 105:173-8.
- [403] Devereaux RB. Hypertensive cardiac hypertrophy: pathophysiologic and clinical characteristics. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology. Diagnosis and management*. New York, NY: Raven Press, 1990: 359-77.
- [404] Deckert T, Koford-Enevoldsen A, Norgaard K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen T. Microalbuminuria. Implications for micro- and macrovascular disease. *Diabetes Care* 1992; 15:1181-91.
- [405] Yudkin JS, Forrester RD, Jackson CA. Microalbuminuria as a predictor of cardiovascular disease in non-diabetic subjects. The Islington Diabetes Survey. *Lancet* 1988; II:530-3.
- [406] For the Collaborative Study Group, Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, RoLde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *New Engl J Med* 1993; 329:1456-62.
- [407] For the Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group, Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *New Engl J Med* 1996; 334:939-45.
- [408] For the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group, Giatras I, Lau J, Levey AS. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of non-diabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. *Ann Intern Med* 1997; 127:337-45.
- [409] Bakris GL, Mangrum A, Copley JB, Vicknair N, Sadler R. Effect of calcium channel or beta-blockade on the progression of diabetic nephropathy in African Americans. *Hypertension* 1997; 29:744-50.
- [410] Gropelli A, Giorgi DMA, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypert* 1992;

- 10:495-9.
- [411] Furberg CD, Psaty BM, Cuttler GA. Blood pressure and cardiovascular disease. In: Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, Fallen EL, Gersch BJ, editors. Evidence based cardiology. London: BMJ Books, 1998: 226-38.
- [412] Mancia G, Grassi G. Combination treatment in antihypertensive drug trials (editorial). *Cardiovasc Drug Ther* 1997; 11:517-8.
- [413] Isles CG, Walker LM, Beevers GD, et al. Mortality in patients of the Glasgow blood pressure clinic. *J Hypertens* 1986; 4:141-56.
- [414] Gong L, Zhang W, Zhu Y, et al. Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 14:1237-45.
- [415] Hansson L. The Captopril Prevention Project (CAPP): description and status. *Am J Hypertens* 1994; 7:82S 3S.
- [416] Cruickshank JM, Thorp JM, Zacharias FJ. Benefits and potential harm of lowering high blood pressure. *Lancet* 1987; 1:581-3.
- [417] D'Agostino RB, Belanger AY, Kannel WB, Cruickshank JM. Relationship of low diastolic blood pressure to coronary heart disease in the presence of myocardial infarction. *Br Med J* 1991; 303:385-9.
- [418] Mancia G, Sega R, Milesi C, Cesana G, Zanchetti A. Blood pressure control in the hypertensive population. *Lancet* 1997; 349:454-7.
- [419] Sacks FM, Moyé LA, Davis BR, et al. Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the cholesterol and recurrent events trial. *Circulation* 1998; 97:1446-52.
- [420] Grundy SM. Statin trials and goals of cholesterol-lowering therapy. *Circulation* 1998; 97:1436-9.
- [421] NIH Consensus Development Panel. Triglyceride, high density lipoprotein, and coronary heart disease. *J Am Med Assoc* 1993; 269:505-10.
- [422] Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, et al. Cholesterol reduction yields clinical benefit: A new look at old data. *Circulation* 1995; 91:2274-82.
- [423] Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6- year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28:103-17.
- [424] European Policy Group 1998. A desk-top guide to Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. Europe: International Diabetes Federation, 1998.
- [425] European Policy Group 1998. A desk-top guide to Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Europe: International Diabetes Federation, 1998.
- [426] American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* (Suppl 1) 1998; 21:23 31.
- [427] Hennekens CH, Dyten ML, Fuster V. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease. A statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1997; 96:2751-3.
- [428] Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Fleight P. Beta-blockade during and after myocardial infarction, an overview of the randomised trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1984; 27:335- 71.
- [429] Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in the light of the Second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol* 1991; 67:1295-7.
- [430] For the Meeting Participants, Latini R, Maggioni A, Flather M, Slight P, Tognoni G. ACE inhibitor use in patients with myocardial infarction: summary of evidence from clinical trials. *Circulation* 1995; 92:3132-7.
- [431] The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *New Engl J Med* 1991; 325:293- 302.
- [432] The SOLVD Investigators. Effects of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *New Engl J Med* 1992; 327:685-91.
- [433] SAVE Investigators. Effect of capropril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *New Eng J Med* 1992; 327:669-77.
- [434] Cohn JN, Johnson G, Zlesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *New Engl J Med* 1992; 325:303-10.
- [435] Fonarow GC, Chatimsky-Fallick C, Warnes Stevenson L, et al. Effect of direct vasodilation with hydralazine versus angiotensin converting enzyme inhibition with captopril on mortality in advanced heart failure, the Hy-C Trial. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:842-50.
- [436] The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Investigators. Effects of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342:821-8.
- [437] Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. GISSI-3 effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343 :1115-22.
- [438] Ambrosini E, Borghi C, Magani B. Survival of myocardial infarction. Long-term Evaluation (SMILE) Study: rationale, design, organisation and outcome definitions. *Controlled Clin Trials* 1994; 15:201-10.
- [439] ISIS-4. A randomized factorial trial assessing early oral captopril, mononitrate and intravenous magnesium sulphate in over 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS4 (Fourth International Study of Infant Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995; 345:66-85.
- [440] Smith P, Arneson H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *New Engl J Med* 1990; 323:147-52.
- [441] Needs and Priorities in Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention in Patients with Coronary Heart Disease. WHO Technical Report Series 831. Geneva: WHO, 1993.
- [442] American Heart Association. Cardiac rehabilitation programs. A statement for healthcare professionals. *Circulation* 1994; 90:1602-10.
- [443] American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Guidelines for cardiac rehabilitation, 2nd ed. Champaign, Illinois: Human Kinetics Books, 1995.
- [444] Gohlke H, Gohlke-Barwolf C. Cardiac rehabilitation. *Eur Heart J* 1998; 19:1004-10.
- [445] Pearson TA, Peters TD, Feury D. The American College of Cardiology Evaluation of Preventive Therapeutics (ACCEPT) study: attainment of goals for comprehensive risk reduction in patients with coronary heart disease in the US. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (Suppl A):186A (Abstract).
- [446] Pearson TA, Peters TD. The treatment gap in coronary artery disease and heart failure: community standards and the post-discharge patient. *Am J Cardiol* 1997; 80:45H- 52H.
- [447] Prochaska JO, DiClemente CC, Norcross JC. In search of how people change: applications to addictive behavior. *Am Psychol* 1992; 47:1102-14.
- [448] Debusk RF, Miller NH, Superko R, et al. A case-management system for coronary risk factor modification after myocardial infarction.

Ann Intern Med 1994; 120:721-9.

- [449] Bandura A. The exercise of control. New York: Freeman, 1997.
- [450] Fullard E, Weston S, Schofield T, Moher M. Managing established coronary heart disease. *Br Med J* 1997; 315:69-70.
- [451] Prochaska JO, Vilicer WF, DiClemente CC, Fava J. Measuring processes of change: application to the cessation of smoking. *J Cons Clin Psychol* 1988;56:520-5.
- [452] Kolonel LN, Lee J. Husband wife correspondence in smoking, drinking and dietary habits. *Am J Clin Nutrition* 1981; 34:99-104.
- [453] Sackett DL, Anderson GD, Milner R, Feinleib M, Kannel WB. Concordance for coronary risk factors among spouses. *Circulation* 1975; 52:589-95.
- [454] Garrison RJ, Castelli WP, Feinleib M, et al. The association of total cholesterol, triglycerides and plasma lipoprotein cholesterol levels in first degree relatives and spouse pairs. *Am J Epidemiol* 1979; 110:313-21.
- [455] McGee HM, Graham T, Newton H, Morgan JH. The involvement of the spouse in cardiac rehabilitation. *Ir J Psychol* 1994; 15:203-18.
- [456] On behalf of the BFHS Group, Pyke SDM, Wood DA, Kinmonth AL, Thompson SG. Changes in coronary risk factor levels in couples following lifestyle intervention: the British Family Heart Study. *Arch Fam Med* 1997; 6: 3254-60
- [457] Houston Miller N, Hill M, Kottke T, Ockeme IS. The Multilevel Compliance Challenge: recommendations for a call to action. A statement for Health Care Professionals. AHA scientific report. *Circulation* 1997; 95:1085-90.
- [458] Wexler L, Brundage B, Crouse I, et al. Coronary artery calcification in pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for Health Professionals from the American Heart Association . *Circulation* 1996; 94:1175-92.
- [459] Solberg LA, Strong JP. Risk factors for atherosclerotic lesions: a review of autopsy studies. *Atherosclerosis* 1983; 3:187-98.
- [460] Criqui MH, Langer RD, Fronek A, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *New Engl J Med* 1992; 326:381-6.
- [461] Leng GC, Fowkes FG, Lee AJ, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *Br Med J* 1996; 313:1440-4.
- [462] Salonen R, Tervahauta M, Dalonen JT, Pekkanen J, Nissinen A, Karvonen MJ. Ultrasonographic manifestations of common carotid atherosclerosis in elderly eastern Finnish men. Prevalence and associations with cardiovascular diseases and risk factors. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:1631-40.
- [463] Burke GL, Evans GW, Riley WA, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 1995; 26:386-91.
- [464] O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Thickening of the carotid wall. A marker for atherosclerosis in the elderly? Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Stroke* 1996; 27:224-31.
- [465] Wofford JL, Kahl FR, Howard GR, McKinney WM, Toole JF, Crouse III JR. Relation of extent of extracranial carotid artery atherosclerosis as measured by B mode ultrasound to the extent of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb* 1991; 11:786-94.
- [466] Adams MR, Nagakomi A, Keech A, et al. Carotid intima media-thickness is only weakly correlated with the extent and severity of coronary artery disease. *Circulation* 1995; 92:2127-34.
- [467] Hulthe J, Wikstrand J, Emanuelsson H, Wiklund O, de Feyter PJ, Wendelhag I. Atherosclerotic changes in the carotid artery bulb as measured by B-mode ultrasound are associated with the extent of coronary atherosclerosis. *Stroke* 1997; 28:1189-94.
- [468] De Groot E, Jukema JW, Montauban van Swijndregt AD, et al. B-Mode ultrasound assessment of pravastatin treatment effect on carotid and femoral artery walls and its correlations with coronary arteriographic findings: a report of the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1561-7.
- [469] Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11:1245-9.
- [470] Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 1997; 146:483-94.
- [471] Furberg CD, Adans HP Jr, Applegate WB, et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. *Circulation* 1994; 90:1679-87.
- [472] Crouse III JR, Byington RP, Bond MG, et al. Pravastatin, lipids, and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol* 1995; 75:455-9.
- [473] Salonen R, Nyyssönen K, Porkkala E, et al. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A populationbased primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995; 92:1758-64.
- [474] MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, et al. Effects of lowering average or below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: results of the LIPID Atherosclerosis Substudy. Lipid Trial Research Group. *Circulation* 1998; 97:1784-90.
- [475] The International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease. Coronary heart disease: reducing the risk. The scientific background to primary and secondary prevention. A worldwide view. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1998; 8 (in press).

Tabella 1 Dieta ipolipemizzante per un soggetto adulto (adattata dall'International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease^{475J}

1. **“Cibi raccomandati”** sono generalmente a basso contenuto di grassi e alto contenuto di fibre. Dovrebbero essere parte integrante della dieta. L'eccezione è rappresentata dagli oli vegetali e nuts che sono raccomandati per la loro favorevole composizione di acidi grassi, ma che, per via dell'elevato apporto calorico, devono essere usati con moderazione.
2. **“Cibi da assumere con moderazione”** contengono acidi grassi insaturi o più piccole quantità di grassi saturi.
3. **“Cibi da evitare”** contengono alte quantità di grassi saturi o idrogenati e/o di colesterolo, o di zucchero che dovrebbero essere evitati, quando possibile.

	CIBI RACCOMANDATI	CIBI DA ASSUMERE CON MODERAZIONE	CIBI DA EVITARE
Cereali	Pane integrale, cereali integrali da prima colazione, muesli, pasta, riso		
Latte e derivati; uova	Latte totalmente scremato, formaggi a basso contenuto di grassi, formaggi freschi, yogurt magro	Latte parzialmente scremato, formaggi a basso tenore di grassi (brie, camembert, parmigiano, feta, ricotta), yogurt parzialmente scremato, uova intere 2 volte la settimana	Latte intero, latte condensato, creme, panna, mascarpone, formaggi grassi
Minestre	Consommé, minestre vegetali		Creme vegetali
Pesce	Pesce bianco e azzurro (alla griglia, bollito, affumicato); tonno in scatola al naturale	Pesce fritto in olio adatto (vedi grassi); tonno in scatola sotto'olio sgocciolato	
Molluschi		Cozze, aragoste, scampi, calamari	
Carne	Tacchino, pollo, vitello, selvaggina, coniglio, agnellino; (scartare la pelle del pollame); bresaola	Manzo magro, prosciutto, pancetta, agnello, insaccati di vitello, pollo o tacchino; fegato (non oltre 2 volte al mese)	Carni visibilmente grasse, salumi ed insaccati (ad eccezione di quelli già elencati)
Grassi	Olio d'oliva, olio di mais, girasole, margarine soffici (non idrogenate)		Burro, lardo, grassi da arrosto, olio di palma, olio di cocco, margarine dure (grassi idrogenati)
Frutta e vegetali	Ogni tipo di verdura fresca o surgelata, legumi (fagioli, piselli, lenticchie, ceci), granturco dolce, patate bollite o cotte con la buccia, qualsiasi tipo di frutta fresca o in scatola (non dolcificata)	Patate fritte o arrostiti o cotte con oli adatti	Patate, verdure o riso fritti in grassi o oli inadeguati o sconosciuti), crocchette di patate, stuzzichini o salatini in scatola
Dolci	Sorbetti, gelatine, budini a base di latte scremato, insalate di frutta, meringa	Gelati	Budini o dolci vari a base di creme o burro, cioccolata, caramelle, barrette al cocco
Dolciumi		Marzapane, torrone	Cioccolata, barrette al cocco
Prodotti da forno		Paste e dolciumi preparati con margarine o oli insaturi	Paste, dolci, biscotti, snack e torte del commercio, croissant, brioche
Frutta secca	Noci, mandorle, nocciole, castagne, arachidi	Noci del Brasile, pistacchi	
Bevande	The, caffè, acqua, bevande ipocaloriche	Bevande a base di cioccolata a basso contenuto di grassi	Irish coffee
Condimenti e aromi	Pepe, senape, erbe aromatiche, spezie		Condimenti e salse grasse e salate, maionese