

DOCUMENTO SIPREC 2023

IL CONTRIBUTO DEGLI INTERVENTI DI PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE ALLA SOSTENIBILITÀ DEL SISTEMA SANITARIO IN ITALIA



SIPREC
società italiana
per la prevenzione
cardiovascolare

CONSIGLIO DIRETTIVO SIPREC

PRESIDENTE

Massimo Volpe, Roma

PAST PRESIDENT

Bruno Trimarco, Napoli

PRESIDENTE ONORARIO

Gaetano Crepaldi, Padova

CONSIGLIERI

Simonetta Bellone, Novara

Paolo Bellotti, Savona

Marco Bertolotti, Modena

Alessandro Biffi, Roma

Agostino Consoli, Chieti

Alberto Corsini, Milano

Giovambattista Desideri, Roma

Claudio Ferri, l'Aquila

Maria Grazia Modena, Modena

Giulio Nati, Roma

Matteo Pirro, Perugia

Speranza Rubattu, Roma

Giuliano Tocci, Roma

Saula Vigili de Kreutzenberg, Padova

Roberto Volpe, Roma

COORDINAMENTO SCIENTIFICO

Massimo Volpe

*Professore di Cardiologia Dipartimento di Medicina
Clinica e Molecolare Università di Roma Sapienza*

*Direttore del Dipartimento Assistenziale Integrato
Scienze Cardiovascolari e Respiratorie*

Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma,

*Presidente della Società italiana di Prevenzione
Cardiovascolare*

COORDINAMENTO EDITORIALE



Via Roma, 10 · 16121 Genova

Tel. 010 553591 · Fax 010 5535970

E-mail genova@aristeia.com

Web www.aristeia.com

IMPAGINAZIONE

Cristina Del Piano

DOCUMENTO SIPREC 2023

IL CONTRIBUTO DEGLI INTERVENTI DI PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE ALLA SOSTENIBILITÀ DEL SISTEMA SANITARIO IN ITALIA



SOMMARIO



INTRODUZIONE	7
Massimo Volpe	
1. ALIMENTAZIONE, PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE E SOSTENIBILITÀ PER IL SISTEMA SANITARIO NAZIONALE	9
Paolo Bellotti, Roberto Volpe	
2. ATTIVITÀ FISICA	14
Alessandro Biffi, Stefano Palermi, Felice Sirico, Fredrick Fernando	
3. IL TABAGISMO	18
Claudio Ferri, Serena Altamura	
4. LA PRESSIONE ARTERIOSA	22
Giuliano Tocci, Speranza Rubattu	
5. DISLIPIDEMIE	27
Matteo Pirro, Marco Bertolotti	
6. OBESITÀ	32
Massimo Volpe, Giovanna Gallo, Agostino Consoli	
7. DIABETE E PRE-DIABETE	36
Saula Vigili de Kreutzenberg, Agostino Consoli	
8. LA PREVENZIONE FARMACOLOGICA. IL RUOLO DELL'ADERENZA TERAPEUTICA	41
Alberto Corsini, Giovambattista Desideri	
9. LE VACCINAZIONI COME STRUMENTO DI PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE	46
Allegra Battistoni, Giulio Nati	
10. PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE	52
10.1 Il rischio cardiovascolare e le strategie di prevenzione cardiovascolare nelle donne	52
Elisa Lodi, Maria Grazia Modena	
10.2 “Il contributo degli interventi di prevenzione cardiovascolare alla sostenibilità del Sistema Sanitario in Italia” – interventi specifici per età	59
Francesco Perone	
10.3 “Il contributo degli interventi di prevenzione cardiovascolare alla sostenibilità del Sistema Sanitario in Italia” – interventi specifici per età evolutiva	62
Simonetta Bellone, Roberta Ricotti	
11. L'INQUINAMENTO AMBIENTALE	66
Bruno Trimarco, Carmine Morisco	

INTRODUZIONE

Massimo Volpe

*Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare Università di Roma Sapienza
IRCCS San Raffaele, Roma*

Anche quest’anno la Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare lancia la Giornata Nazionale di Prevenzione Cardiovascolare. Questa terza giornata nazionale avrà come tema centrale “Il contributo degli interventi di Prevenzione Cardiovascolare alla sostenibilità del Sistema Sanitario in Italia”.

In occasione della presentazione della Giornata alle Istituzioni, alla classe medica e agli operatori sanitari, ai cittadini, alla stampa e a tutte le aziende ed organizzazioni impegnate a tutela della salute dei cittadini, che si terrà a Roma il 12 maggio 2023, verrà illustrato questo documento prodotto dalla SIPREC. Il documento ripercorre le tematiche principali della prevenzione e i vari interventi che possono essere messi in campo per preservare la salute del nostro cuore e dei nostri vasi e vivere in benessere scongiurando, o quanto meno ritardando, eventi cardiovascolari molto gravi e, talora, fatali, in primis l’infarto del miocardio e l’ictus cerebrale, ma anche la fibrillazione atriale, lo scompenso cardiaco e le manifestazioni dell’aterosclerosi che impattano pesantemente sulla salute dei cittadini, ma anche sui costi sociali ed economici che i singoli individui e il Sistema Sanitario Nazionale devono affrontare.

È proprio dalla premessa propugnata dalla Scuola salernitana, secondo cui è meglio “prevenire che curare”, che muove il nostro documento articolato in 11 punti che possono segnare un importante progresso nel campo delle malattie cardiovascolari, che, ancora oggi, rappresentano la prima causa di morte e ospedalizzazione nel nostro Paese e che quest’anno, anche nei report statistici dei maggiori Paesi occidentali, “rialzano la testa”, dimostrando che sono state solo in parte scalfite dagli enormi progressi di questi ultimi decenni in ambito diagnostico e terapeutico.

Interventi sulla popolazione e interventi individuali sui singoli cittadini possono avere una grande efficacia e rendere più “sostenibile” la loro vita in termini di benessere e aspettativa di vita, oltre a rendere più “sostenibile” il nostro straordinario Sistema Sanitario Nazionale che soffre soprattutto per l’impatto delle cure sul territorio e ancor più negli ospedali a causa dell’enorme e crescente domanda che proviene dai cittadini che si ammalano.

Cosa possiamo fare per rafforzare la prevenzione cardiovascolare?

I punti che sosteniamo riguardano sia il miglioramento degli stili di vita rapportati a età, genere, condizione sociale ed economica, sia un impiego tempestivo di tutti gli strumenti di prevenzione (diagnostici, terapeutici e di profilassi) che possono incidere fortemente sullo sviluppo e sulla progressione delle malattie cardiovascolari:

- L’alimentazione corretta
- La promozione dell’attività fisica

- La lotta al tabagismo
- Il controllo della pressione arteriosa
- Il controllo delle dislipidemie (ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia)
- Il controllo del sovrappeso e dell'obesità
- Il controllo del diabete e della condizione pre-diabetica
- L'implementazione dell'aderenza dei cittadini alle prescrizioni di stili di vita e terapeutiche
- L'impiego delle vaccinazioni come strumento di prevenzione cardiovascolare
- La declinazione di tutti gli interventi in relazione all'età nell'arco di tutta la vita e in relazione alla specificità di genere
- Infine, la lotta all'inquinamento ambientale che impatta sul nostro cuore e sulle nostre arterie, non sottovalutando il fatto che la maggior parte di questi interventi ha una valenza “green” perché finiscono con il rendere più sostenibile anche il nostro ambiente.

Promuovere la prevenzione delle malattie cardiovascolari può essere anche economico (sostenibile) e questo, a nostro avviso, può, e deve essere recepito, da tutti gli attori del sistema salute e anche da ogni singolo cittadino che deve avere accesso alla conoscenza e agli strumenti di prevenzione indipendentemente da livello culturale, sociale, economico, dalla posizione geografica e dalla facilità o meno di accesso ai servizi.

Il forte impegno della Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare, in occasione della Giornata Nazionale, si manifesterà non solo utilizzando questo documento, ma cercando di raggiungere i cittadini di tutto il Paese attraverso tutti i mezzi di comunicazione, i social media, il generoso supporto di figure istituzionali e di “testimonial” che decideranno di prestare la loro immagine per contribuire a sconfiggere le malattie cardiovascolari.

Il nostro obiettivo è preservare il benessere cardiovascolare dei cittadini, proteggere il loro cuore, aiutare a ridurre il carico per i nostri Servizi sanitari e rendere più sano anche l'ambiente in cui viviamo, cercando di fare in modo che le future generazioni debbano fare meno “i conti” con un infarto o una grave malattia cardiovascolare.

1. ALIMENTAZIONE, PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE E SOSTENIBILITÀ PER IL SISTEMA SANITARIO NAZIONALE

Paolo Bellotti¹, Roberto Volpe²

¹ *Cardiologia Ospedale San Paolo Savona*

² *Unità Prevenzione e Protezione CNR Roma*

In uno scenario post-pandemico l'analisi della correlazione tra malattie e sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) diventa sempre più attuale e necessario. Un ruolo primario in questa analisi spetta certamente alle malattie cardiovascolari (infarti e ictus) che sono la prima causa di morte nel mondo e in Europa rappresentano ben il 20% delle cause di morte degli europei che muoiono prima dei 65 anni, mortalità che possiamo definire prematura [1].

Un'alimentazione non corretta, attraverso le ben note conseguenze sui principali fattori di rischio cardiovascolari (diabete, iperlipemia, ipertensione arteriosa, obesità), è risultata il fattore di rischio più importante che si associa a questo gruppo di malattie [2]. Al contrario, una corretta alimentazione, contribuendo attivamente al controllo dei fattori di rischio sopra menzionati, presenta significativi effetti sulla salute e, quindi, indirettamente sui costi ad essa legati [3,4]. Effetti economici certamente non trascurabili, se si pensa che in Italia la spesa relativa alla gestione del SSN tra il 2000 e il 2023 è passata da 68 a 131 miliardi di euro [5]. Certamente alta, ma ancora ampiamente insufficiente a coprire i bisogni sanitari attuali e quelli futuri previsti per il progressivo invecchiamento della popolazione italiana.

È un dovere quindi difendere la nostra salute e i costi del nostro SSN anche a tavola. Come? Semplicemente applicando i modelli della nostra tradizione alimentare “mediterranea”. Nella Dieta Mediterranea non sono i singoli alimenti a fornire protezione nei confronti delle malattie, ma l'effetto benefico della dieta è dovuto alla loro associazione e alla loro varietà. La composizione dei diversi nutrienti contribuisce infatti, non singolarmente, ma in associazione, al controllo, ad esempio, dei valori glicemici e del colesterolo, a ridurre lo stato infiammatorio generale [3,4]. Pertanto, la Dieta Mediterranea è universalmente e scientificamente considerata esempio di corretta alimentazione e nelle Linee Guida della Società Europea di Cardiologia 2021 viene fortemente consigliata per la prevenzione delle malattie cardiovascolari perché efficace nel ridurre eventi ischemici cardiaci e cerebrali, ma i suoi effetti risultano significativi anche nel ridurre alcuni tipi di tumori (quali, ad esempio, quello del colon-retto, del pancreas, della mammella, dell'endometrio, della prostata) e nel ridurre l'incidenza di Alzheimer e Parkinson [6,7]. E riducendo la morbilità e la mortalità per tutte le cause, favorisce la longevità in buona salute [8]. Di conseguenza, migliorando lo stato di salute della popolazione, si ottiene anche una riduzione della spesa sanitaria.

Un altro esempio ci viene fornito dal controllo del sale nell'alimentazione. Ridurre il consumo di sale ha effetti benefici sul controllo della pressione arteriosa e delle sue costose complicanze. Ridurre l'assunzione di sale a 5 g/die, come raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, porterebbe a una riduzione complessiva del 23% circa degli ictus e del 17% delle malattie cardiovascolari [9]. Interessanti, a tal riguardo, i dati di uno studio nordamericano che ha calcolato come una riduzione di 3 g/die del consumo di sale nella popolazione nordamericana porti a una significativa riduzione di nuovi casi di malattie e mortalità cardiovascolari, che si tradurrebbe in un risparmio in termini di spesa sanitaria tra i 10 e i 24 miliardi di dollari l'anno [10]. Dati confermati anche in un recente modello di studio prospettico proiettato a 10 anni su popolazione giapponese da cui emerge che ridurre il sale porta a un risparmio della spesa sanitaria del 2% circa [11]. Altre analisi economiche hanno calcolato che se il costo per anno di vita con la terapia farmacologica con beta-bloccante o statine oscilla dai 2.000 ai 5.500 euro e per il bypass coronarico è approssimativamente 25.000 euro, con la Dieta Mediterranea si attesta intorno ai 900 euro [12]. Uno studio dell'OCSE (Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico), condotto in Canada, Francia, Olanda, Spagna e USA, ha dimostrato come l'incremento della spesa per la prevenzione sostenuto da queste nazioni abbia determinato una buona riduzione della spesa per prestazioni curative e di riabilitazione [12]. In pratica, un incremento dell'1% della spesa per la prevenzione risulta associato a una riduzione del 3% nella spesa destinata alle prestazioni terapeutiche.

Tra l'altro, gli interventi nutrizionali che promuovono la Dieta Mediterranea non implicano un aumento della spesa alimentare. Anzi, privilegiare alimenti di stagione a bassa densità calorica quali cereali (meglio se integrali), legumi, verdure, ortaggi, frutta, consente una riduzione dei costi della spesa alimentare giornaliera. In effetti, evitando le tentazioni di un marketing aggressivo che ci reclamizza prodotti "dietetici" o primizie e per questi motivi venduti a un prezzo maggiore, ci accorgiamo che molti cibi sani sono anche economici. Ciò vale anche per il pesce azzurro: se sgombrini e sarde si trovano a prezzi accessibili anche al banco della pescheria, tonno e salmone sono abbastanza economici se acquistati dallo scaffale del negozio o supermercato. A proposito di spesa, un aspetto da non sottovalutare sarebbe anche quello della tassazione dei cibi non salutari. L'introduzione, ad esempio, di una tassa sulle bevande analcoliche contenenti zucchero, come quella introdotta in Gran Bretagna nel 2018, si assocerebbe a un introito economico da investire in attività preventive e, allo stesso tempo, a una qualche riduzione del tasso di obesità dei nostri giovani [13]. Certo, per ottenere migliori risultati in termini sanitari ed economici è comunque necessario programmare interventi mirati, da parte sia medica sia politica, sui principi dell'educazione alimentare.

Ma la sana alimentazione e, in modo particolare, ancora una volta la Dieta Mediterranea, rappresentano un modello importante di dieta sostenibile a 360°, in quanto in grado di apportare benefici non solo in termini di salute, ma anche di ambiente [14]. Questa è una visione abbastanza recente, ma molto interessante: indagare e valutare il ruolo degli alimenti non solo dal punto di vista della salute pubblica, ma anche dell'impatto ambientale con i suoi risvolti in termini economici. A tal riguardo, alcuni studi hanno dimostrato che, in media, per ottenere 100 calorie, la Dieta Mediterranea determina un impatto ambientale di circa il 60% inferiore rispetto a una alimentazione di tipo nordeuropeo o nordamericano, tipicamente basata su carne e grassi animali, piuttosto che su vegetali e cereali e

su alimenti freschi e poco processati. In effetti, grazie a questi ultimi e grazie anche al fatto che la Dieta Mediterranea promuove una maggiore consapevolezza alimentare, legame col territorio, rispetto della stagionalità e della biodiversità (con conseguente riduzione dell'agricoltura intensiva), si ha un impiego limitato di risorse naturali (suolo, acqua, minori emissioni di gas serra). Pertanto, si tratta di un modello dietetico giustamente definito amico dell'ambiente e del pianeta, concetto ben evidenziato con la cosiddetta "Piramide alimentare invertita" (Figure 1 e 2). Inoltre, basandosi tradizionalmente sul consumo di porzioni frugali, contribuisce a ridurre sprechi alimentari.

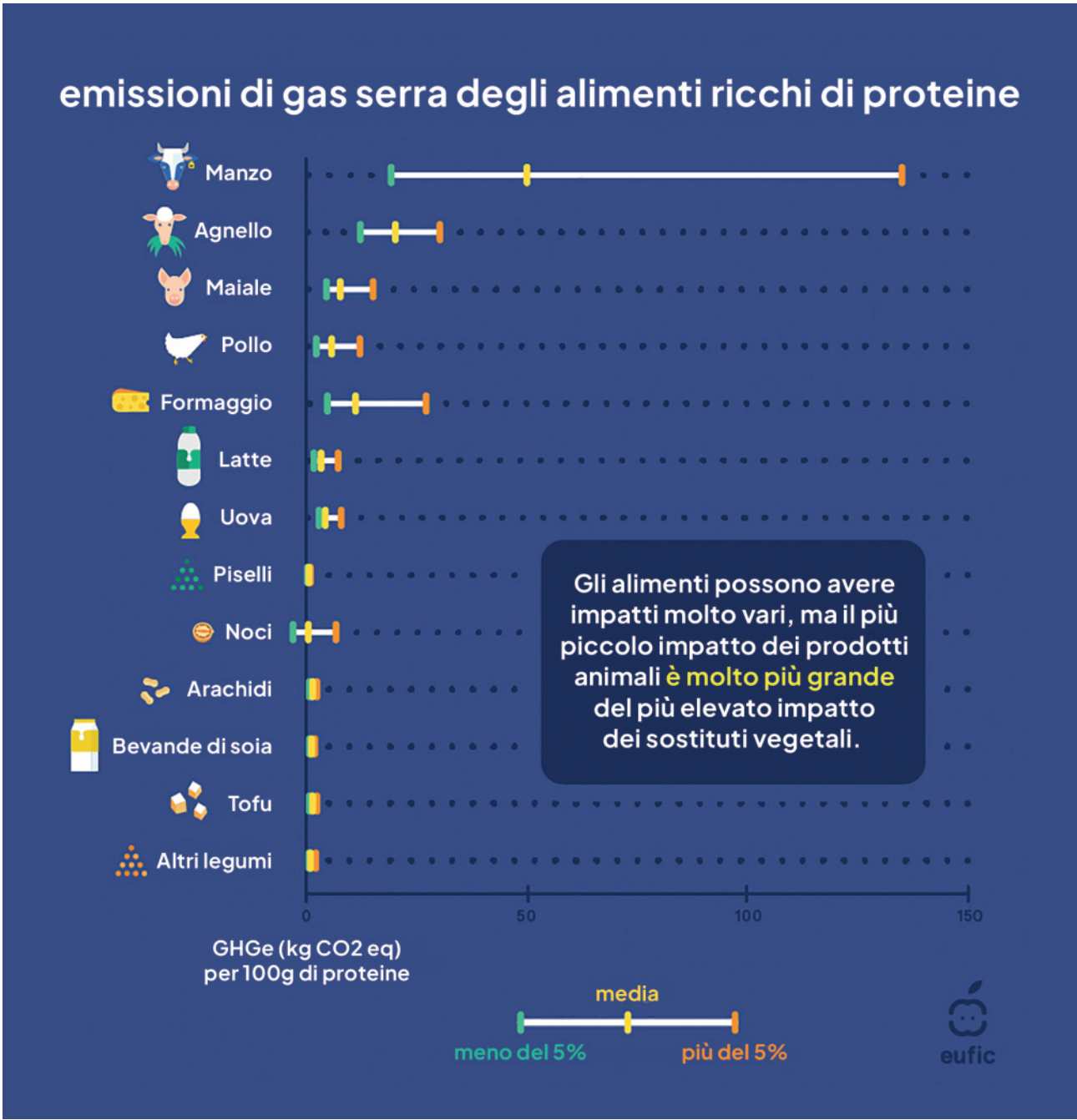


Figura 1. Cibi proteici ed emissione di gas. Da rif. [15]

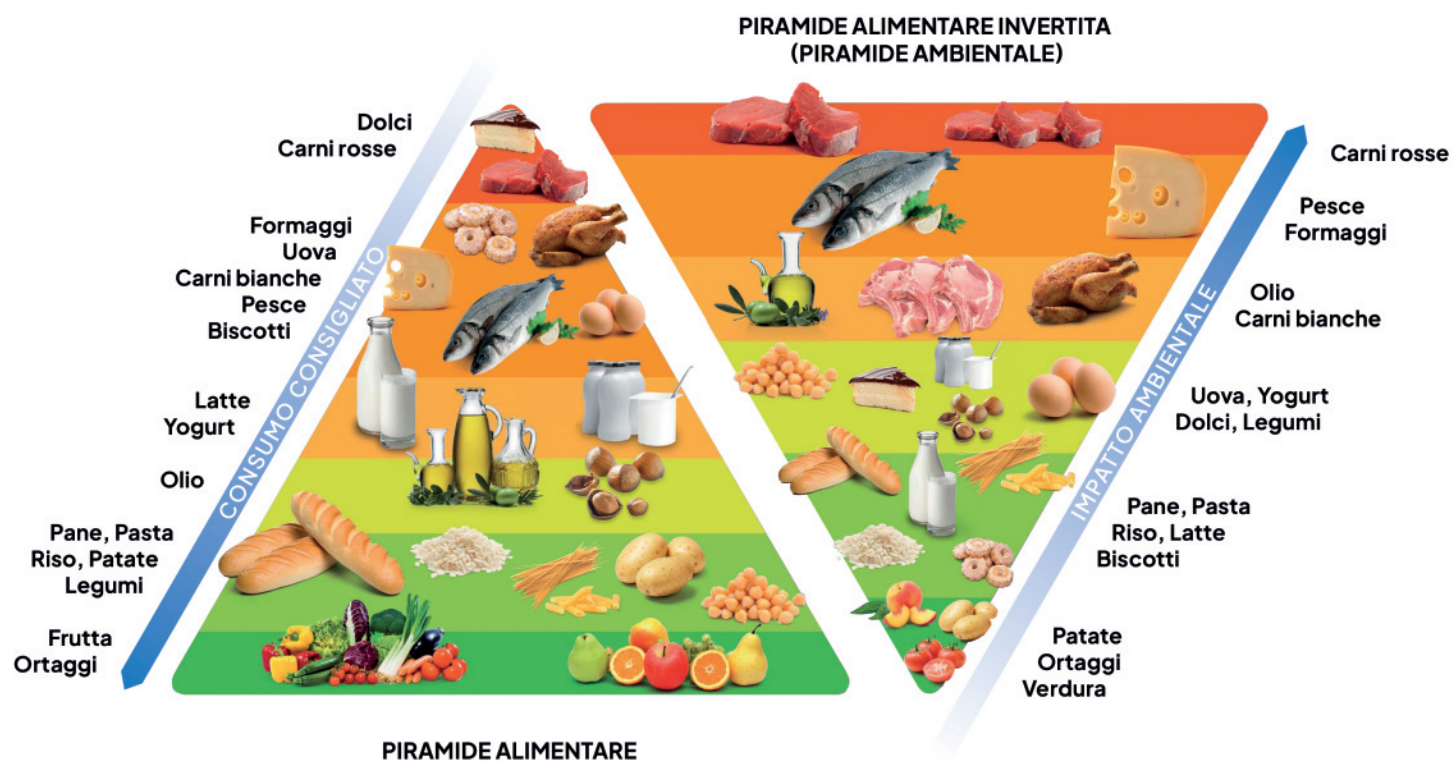


Figura 2. Dieta Mediterranea sana e amica dell'ambiente. Da rif. [16]

La diffusione della Dieta Mediterranea, infine, giova allo sviluppo delle nostre realtà produttive: l'aumento della domanda dei prodotti tipici della Dieta Mediterranea crea occupazione e reddito per le aziende agricole e alimentari. Un altro vantaggio economico si lega all'agriturismo in grado di attrarre turisti nazionali ed esteri.

In conclusione, possiamo affermare che una corretta alimentazione, in particolare la Dieta Mediterranea, presenta una ricaduta sulla società che va ben oltre la prevenzione e la salute pubblica, ma estende i suoi benefici a una sostenibilità a 360°.

BIBLIOGRAFIA

1. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, et al. In European Cardiovascular Disease Statistics, 2017. Brussels, Belgium: Logstrup S, European Heart Network. 2017;1-188.
2. Global Burden Disease 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2019;393:1958-1972.
3. Yu E, Malik VS, Hu FB. Cardiovascular disease prevention by diet modification. JAMA 2018;72:914-926.
4. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al; for the PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean Diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. N Engl J Med. 2018;378:e34. doi: 10.1056/NEJMoa1800389.
5. Scinetti F. Osservatorio sui Conti Pubblici Italiani (OCPI). Gennaio 2023.
6. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Heart Journal 2021;42:3227-3337.
7. Dinu M, Pagliai G, Casini A, Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. Eur J Clin Nutr 2018;72:30-43.

8. Volpe R, Sotis G, Predieri S, Magli M. Good mental health in old age is a real possibility. J Aging Sci 2017;5:1. doi: 10.4172/2329-8847.1000168.
9. Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, Cappuccio FP. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. BMJ. 2009;339:b4567. doi: 10.1136/bmj.b4567.
10. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, Goldman L. Projected effect of dietary salt reduction on future cardiovascular disease. N Engl J Med 2010;362:590-599.
11. Keda N, Yamashita H, Hattori J, Kato H, Yoshita K, Nishi N. Reduction of cardiovascular events and related healthcare expenditures through achieving population-level targets of dietary salt intake in Japan: a simulation model based on the national health and nutrition survey. Nutrients 2022;14(17):3606. doi: 10.3390/nu14173606.2022;14:3606.
12. De Lorenzo A. Relazione Senato. La Dieta Mediterranea Italiana di Riferimento. <https://www.senato.it>.
13. Rogers NT, Cummins S, Forde H, Jones CP, Mytton O, Rutter H, et al. Associations between trajectories of obesity prevalence in English primary school children and the UK soft drinks industry levy: An interrupted time series analysis of surveillance data. PLoS Med. 2023 Jan 26;20(1):e1004160. doi: 10.1371/journal.pmed.1004160.
14. Dernini S, Berry EM, Serra-Majem L, La Vecchia C, Capone R, Medina FX, et al. Med Diet 4.0: The Mediterranean diet with four sustainable benefits. Public Health Nutrition 2017;20:1322-1330.
15. Poore J, Nemecek T. Reducing food's environmental impacts through producers and consumers. Science. 2018;360(6392):987-992.
16. Gamboni M, Carimi F, Migliorini P (2012). Mediterranean Diet: an integrated view. In: Sustainable diets and biodiversity. Directions and solutions for policy, research and action, vol. 1, pp. 262-273.

2. ATTIVITÀ FISICA

Alessandro Biffi¹, Stefano Palermi¹⁻², Felice Sirico¹⁻², Fredrick Fernando¹

¹ Med-Ex, Medicine & Exercise, Medical Partner Scuderia Ferrari

² Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi di Napoli Federico II

Introduzione

In un’epoca in cui vi è sempre una maggiore tendenza alla sedentarietà e una maggiore incidenza di obesità e malattie cardiovascolari [1], promuovere una regolare attività fisica nella popolazione generale è tra i principali obiettivi delle società scientifiche internazionali. L’attività fisica, infatti, svolge un ruolo cruciale nella prevenzione dei fattori di rischio cardiovascolare e si configura come uno dei più importanti determinanti della salute pubblica: è largamente dimostrato come l’impatto dei fattori di rischio cardiovascolare, come il fumo di sigaretta, un’alimentazione scorretta, l’obesità, il diabete mellito, l’ipertensione arteriosa e l’ipercolesterolemia, possa essere ridotto grazie alla pratica di una regolare attività fisica e all’adozione di uno stile di vita attivo [2]. Sono diversi gli studi che mostrano un rapporto dose-dipendente tra una maggiore attività fisica e un minor tasso di patologie cardiovascolari e non [3]. Una maggiore pratica dell’esercizio fisico è inoltre associata al miglioramento del benessere psicofisico, alla prevenzione di patologie neoplastiche e artrosiche, con numerosi benefici per l’apparato muscoloscheletrico e il sistema nervoso [4].

Attività fisica e sedentarietà

L’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha pubblicato un recente aggiornamento delle sue linee guida, riguardante i livelli minimi di attività fisica da mantenere nelle diverse fasce di popolazione [5] (Tabella 1), confermati anche dalla European Society of Cardiology (ESC) [6]. L’inattività fisica è infatti associata ad un aumento del rischio di ictus cerebrale, di patologie cardiovascolari, dell’alterazione del metabolismo di grassi e zuccheri, dell’innescio di patologie muscoloscheletriche, dell’incremento di obesità e del cancro del colon-retto e mammario, e del rischio di trombosi venosa profonda. Nonostante ciò, una recentissima meta-analisi internazionale mostra come solo circa il 20% degli adulti e degli adolescenti raggiunga tali livelli di esercizio fisico [7], evidenziando la mancanza di sostanziali miglioramenti in tal senso negli ultimi due decenni [8]. Secondo il sistema di sorveglianza italiano PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia) [9], nel biennio 2020-2021, più del 30% della popolazione italiana era da considerarsi sedentario: la prevalenza dell’inattività fisica cresceva con l’avanzare dell’età, fra le donne, in coloro che possedevano un titolo di licenza elementare o nessun titolo di studio, e fra le persone con uno status socioeconomico più svantaggiato. Secondo il censimento dell’Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (OCSE) [10], inoltre, l’Italia si posiziona come il quarto Paese OCSE più sedentario tra gli adulti (44,8%) e il primo tra i bambini (94,5%). Va sottolineato a questo proposito che non sempre la percezione soggettiva

Tabella 1. Raccomandazioni dell’OMS sui livelli di attività fisica da perseguire [5].

Bambini e adolescenti (5–17 anni)	60 minuti al giorno di attività aerobica a intensità moderato-vigorosa
	3 giorni a settimana di attività di rinforzo muscolare
Adulti (18–64 anni)	150–300 minuti a settimana di attività aerobica a intensità moderata, oppure 75–150 minuti a settimana di attività aerobica a intensità vigorosa (o un equivalente della combinazione tra le due)
	Almeno 2 giorni a settimana di attività di rinforzo muscolare
Anziani (>65 anni)	150–300 minuti a settimana di attività aerobica a intensità moderata, oppure 75–150 minuti a settimana di attività aerobica a intensità vigorosa (o un equivalente della combinazione tra le due)
	Almeno 2 giorni a settimana di attività di rinforzo muscolare
	Almeno 3 giorni a settimana di attività multi-componente a intensità almeno moderata

del livello di attività fisica praticata corrisponde a quella effettivamente svolta. Infatti, la maggior parte della popolazione non è a conoscenza dei benefici dell’attività fisica [11] anche e soprattutto nei confronti dei fattori di rischio sopra citati [12].

Esercizio fisico durante la pandemia da Coronavirus

Il 2020 segna l’anno di maggiore incremento della sedentarietà in Italia, verosimilmente legato all’impatto della pandemia da COVID-19 [9]. Tale scenario appare ancora più preoccupante se si pensa al parallelo incremento dell’obesità infantile durante il lockdown [13], e più paradossale se si pensa ai numerosissimi successi nello sport mondiale dell’Italia nello stesso periodo. È stato dimostrato come la condizione di sedentarietà abbia rappresentato un importante fattore di rischio nei soggetti colpiti dal virus, peggiorandone gli outcome clinici [14]. Tuttavia, con il miglioramento della situazione sanitaria globale, si è avuta una netta ripresa dell’attenzione verso i livelli di attività fisica e dello sport, con una promettente inversione della tendenza alla sedentarietà che fa ben sperare per il futuro [10].

Effetti dell’attività fisica sui costi del Sistema Sanitario Nazionale

A livello internazionale, la crisi pandemica ha comportato un forte incremento dell’incidenza della spesa sanitaria pubblica sul Prodotto Interno Lordo (PIL) che, in Italia, è aumentato di quasi un punto percentuale, attestandosi al 7,2% nel 2021 [10]. In un contesto generale di invecchiamento della popolazione, di deterioramento dell’aspettativa di una buona qualità di vita e di una crescente pressione economica sul sistema socio-sanitario, è fondamentale porre attenzione a promuovere stili di vita attiva. Il costo sanitario della sedentarietà in Italia è stato stimato essere pari a circa 3,8 miliardi di euro nel 2019, con un’incidenza sul totale della spesa sanitaria pubblica e privata del Paese pari all’1,7% del PIL [10]. Ogni persona sedentaria in meno in Italia libererebbe circa 170 euro di risorse economiche, risparmiata dalle spese nel Sistema Sanitario. Se solo l’Italia si allineasse alla media dei Paesi OCSE in termini di popolazione sedentaria, potrebbero essere evitati costi sanitari per 900 milioni di euro ogni anno [10].

A tale proposito, il ruolo del medico è centrale nell’incoraggiare l’esercizio fisico tra i propri pazienti e nel prescrivere programmi di allenamento creati specificatamente sulle comorbidità, i fattori di rischio e gli obiettivi del paziente. È dimostrato, infatti, il ruolo dell’attività fisica come vero e proprio farmaco, nei confronti di numerose patologie [4,15]. Tuttavia, l’attenzione dei medici verso la prescrizione dell’attività fisica appare ancora non adeguata [10]. La valutazione medica in generale, e quella medico-sportiva in particolare, si ergono quindi a strumenti fondamentale non solo per stratificare il rischio cardiovascolare [16] ed educare il paziente [17], ma soprattutto per individuare quei soggetti affetti da una patologia cardiovascolare, rimasta clinicamente silente, ma che potrebbe essere slatentizzata dall’attività fisica, aumentando il rischio di morte improvvisa [18].

Conclusioni

L’attività fisica si è dimostrata un’attività di grande impatto sulla sanità pubblica, sempre più spesso inserita nei piani e nella programmazione sanitaria in tutto il mondo. In quest’ottica sono importanti tutte quelle iniziative volte a implementare sul territorio attività di prevenzione primaria e secondaria, basate sulla promozione dell’attività fisica a livello sia individuale sia di popolazione. È auspicabile, inoltre, che tale aumento dell’adesione della popolazione all’attività sportiva si associ a programmi di screening sanitario, mirati allo svolgimento delle attività sportive in sicurezza.

BIBLIOGRAFIA

16

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al.; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982-3021.

2. Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice: Developed by the Task Force for Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice with Representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* 2022;43:4468. doi: 10.1093/eurheartj/ehac458.

3. Tian D, Meng J. Exercise for Prevention and Relief of Cardiovascular Disease: Prognoses, Mechanisms, and Approaches. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:3756750. doi: 10.1155/2019/3756750.

4. Warburton DER, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: a systematic review of current systematic reviews. *Curr Opin Cardiol.* 2017;32(5):541-556.

5. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med.* 2020;54(24):1451-1462.

6. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-3337.

7. Garcia-Hermoso A, López-Gil JF, Ramírez-Vélez R, Alonso-Martínez AM, Izquierdo M, Ezzatvar Y. Adherence to aerobic and muscle-strengthening activities guidelines: a systematic review and meta-analysis of 3.3 million participants across 32 countries. *Br J Sports Med.* 2023;57(4):225-229.

8. Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1.9 million participants. *Lancet Glob Health.* 2018;6(10):e1077-e1086. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30357-7.

9. Attività Fisica - Sorveglianza Passi Available online: <https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/attivita-oms> (accessed on 31 January 2023).

10. Partner Dell’iniziativa L’Osservatorio Valore Sport: Riportare La Pratica Sportiva al Centro Dell’agenda Politica per Creare Valore per Il Paese. 2023.

11. Palermi S, Sacco AM, Belviso I, Romano V, Montesano P, Corrado B, Sirico F. Guidelines for Physical Activity-A Cross-Sectional Study to Assess Their Application in the General Population. Have We Achieved Our Goal? *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(11):3980. doi: 10.3390/ijerph17113980.

12. Vecchiato M, Quinto G, Palermi S, Foccardi G, Mazzucato B, Battista F, et al. Are Gyms a Feasible Setting for Exercise Training Interventions in Patients with Cardiovascular Risk Factors? An Italian 10-Years Cross-Sectional Survey Comparison. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(4):2407. doi: 10.3390/ijerph19042407.

13. Palermi S, Vecchiato M, Pennella S, Marasca A, Spinelli A, De Luca M, et al. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Childhood Obesity and Lifestyle-A Report from Italy. *Pediatr Rep.* 2022;14(4):410-418.

14. Ezzatvar Y, Ramírez-Vélez R, Izquierdo M, Garcia-Hermoso A. Physical activity and risk of infection, severity and mortality of COVID-19: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of data from 1 853 610 adults. *Br J Sports Med.* 2022;bjsports-2022-105733. doi: 10.1136/bjsports-2022-105733.

15. Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ.* 2006;174(6):801-809.

16. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 2021;42(25):2439-2454.

17. Fletcher GF, Balady G, Blair SN, Blumenthal J, Caspersen C, Chaitman B, et al. Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. A statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation.* 1996;94(4):857-862.

18. Palermi S, Sirico F, Fernando F, Gregori G, Belviso I, Ricci F, et al. Limited diagnostic value of questionnaire-based pre-participation screening algorithms: a «risk-exposed» approach to sports activity. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2022;33(5):655-663.

17

3. IL TABAGISMO

Claudio Ferri¹⁻², Serena Altamura²

¹ Università dell'Aquila – Dipartimento MeSVA

² Dottorato di Ricerca in Medicina Clinica e Sanità Pubblica

Secondo l'Istituto Superiore di Sanità [1] il 24,2% della popolazione italiana adulta fuma: una percentuale che pericolosamente si riavvicina – come in una drammatica inversione di tendenza – ai dati precedenti la meritoria legge n. 3 del 2003, “Tutela della salute dei non fumatori” (**Figura 1**) [2].

Prevalenza di fumatori in Italia

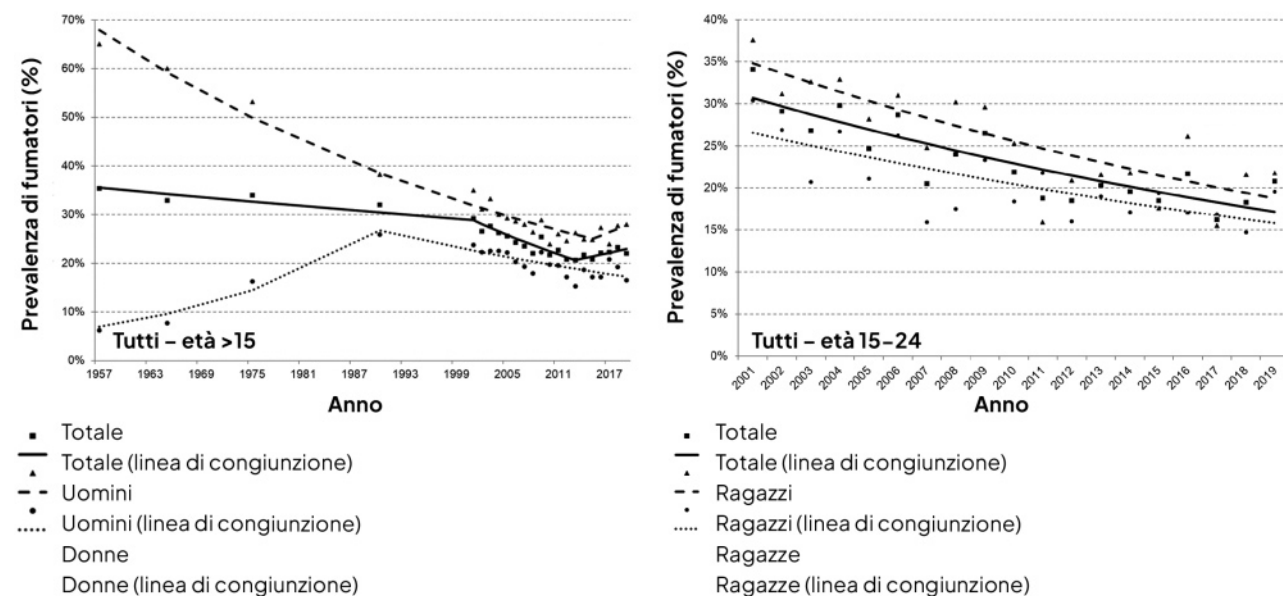


Figura 1. Percentuale di fumatori in Italia rispetto alla popolazione generale, divisa per genere ed età. Modificato da rif. [2]

Mediamente, un fumatore italiano fuma 11,5 sigarette al giorno. Tra i fumatori maschi si registra la percentuale più alta di chi fuma più di 20 sigarette al giorno: 25,6% rispetto al 13,4% delle donne. Purtroppo, però, anche se di più rispetto agli uomini, sono troppo poche le donne che fumano meno di 9 sigarette al giorno (36,0% rispetto al 31,4% degli uomini). Quasi la metà dei giovani fumatori (15-24 anni) (49,8%) fuma meno di 9 sigarette al giorno, ma ben il 45,5% dei giovani fuma tra le 10 e le 19 sigarette al giorno.

Sempre secondo l'Istituto Superiore di Sanità gli italiani non fumatori sarebbero – per la popolazione di età superiore a 15 anni (pari a 51,5 milioni di connazionali) appena 31,4 milioni, con netta preva-

lenza delle donne. Per converso, ben 7,5 milioni di uomini e 4,9 milioni di donne fumano sigarette contenenti tabacco, rispettivamente, con una prevalenza di ex fumatori estremamente scarsa: 4,3 milioni tra gli uomini e 3,4 milioni tra le donne. Si fumano principalmente sigarette confezionate (84,9%) oppure sigarette fatte a mano (14,9%), sebbene queste ultime siano in lieve diminuzione rispetto a quanto registrato nel 2019 (90,2% per le sigarette tradizionali, 18,3% per le sigarette fatte a mano). Le sigarette fatte a mano sono significativamente più diffuse tra i giovani di genere maschile e nel Centro Italia.

Complessivamente, pertanto, il 2022 è stato un anno drammatico per il tabagismo in Italia, con netto incremento della prevalenza di fumatori – e di fumatori certamente non modesti – per entrambi i generi (**Figura 2**) e consistente rappresentazione del tabagismo per tutte le fasce di età [1]. Per quanto il Sud stia peggio del Nord (la prevalenza di fumatori è ad un livello più elevato nel Sud per entrambi i generi: 32,6% negli uomini, 21,6% nelle donne), la situazione è – come già scritto – drammatica in tutta la Penisola [1].

Prevalenza di fumatori in Italia

Dati DOXA – anno 2022

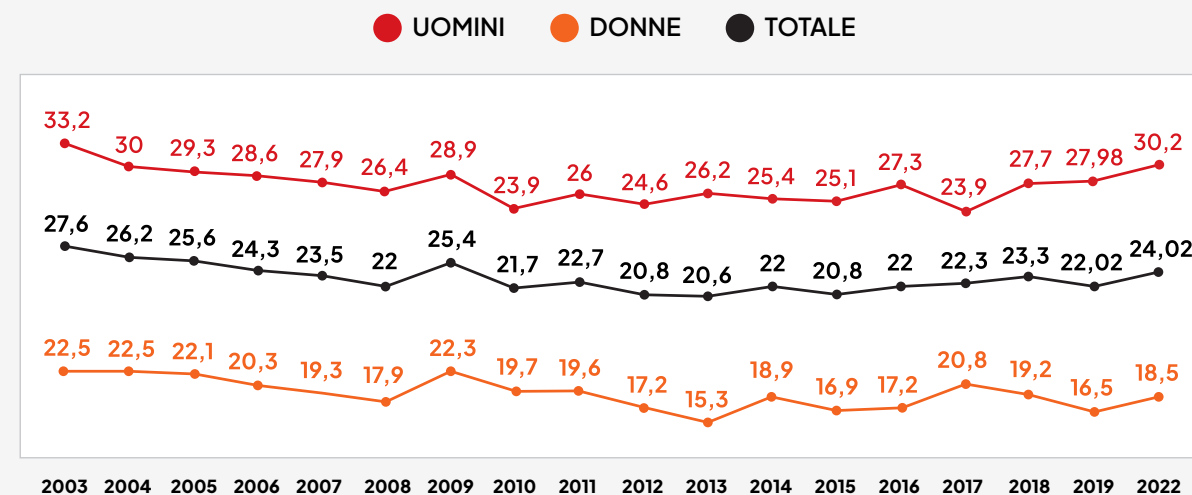


Figura 2. La valutazione della percentuale di fumatori in Italia rispetto alla popolazione generale, divisa per genere, mostra un chiaro incremento nel 2022 rispetto al passato. Modificato da rif. [1]

In aumento anche gli italiani che fumano sigarette con tabacco riscaldato: 3,3% nel 2022 rispetto a 1,1% nel 2019 [1]. Questo senza che sia possibile individuare un ruolo esatto di queste sigarette alternative nella disassuefazione al fumo, almeno in Italia [2].

Per entrambi questi ambiti, secondo gli esperti dell'Istituto Superiore di Sanità [1] la recente pandemia potrebbe aver significativamente e negativamente influenzato le abitudini al consumo dei prodotti del tabacco e di nicotina degli italiani. I nuovi prodotti del tabacco e le sigarette con tabacco riscaldato, infatti, sembrano essersi “aggiunti al” – ma non “sostituito il” – consumo delle sigarette tradizionali.

Per altro, come abbiamo già scritto, anch'esso in preoccupante aumento per ambo i generi e in tutte le età. Spesso, addirittura, gli utilizzatori di sigarette con tabacco riscaldato oppure di sigarette elettroniche con e senza nicotina sono consumatori duali [1,2]. Ciò è probabile a causa della percezione generata da questi prodotti innovativi, che appaiono "istintualmente", ma non comprovatamente, essere meno o addirittura non nocivi per la salute.

In accordo con quanto sopra, in Italia come in molti Paesi, anche non europei, l'età di inizio del fumo di sigaretta elettronica (e sigaretta con tabacco riscaldato) si sta abbassando, con diversi e consistenti indizi che esista anche una sorta di crescente dipendenza dal cosiddetto vaping (fumo di vapore), apparentemente precorritrice del passaggio da questo al fumo di sigaretta tradizionale oppure al fumo di tipo duale [3].

Per quanto attiene il fumo di tabacco riscaldato, in particolare, anch'esso è in aumento in Italia [1], ma le perplessità a esso inerenti sono tutt'altro che poche. Secondo una recente analisi condotta in diversi Paesi europei, Italia inclusa [4], non si evince un ruolo convincente di questo/questi tipo/i di fumo "alternativo" nella disassuefazione al fumo, mentre dati realmente convincenti sulla loro innocuità sono in atto mancanti.

Fumo passivo

Consentire di fumare in casa ai propri ospiti è un comportamento – deprecabile – fortemente correlato allo stato fumatore. Infatti, non consente di fumare all'interno della propria casa il 45,0% dei fumatori (48,9% nel 2019), il 75,4% degli ex fumatori (il 74,9% nel 2019) e l'83,5% dei non fumatori (l'80,4% nel 2019): in diminuzione, pertanto, il comportamento virtuoso da parte dei fumatori, ma in aumento il divieto di fumare in casa da parte degli ex fumatori e dei non fumatori.

Anche l'esposizione dei bambini – orribile solo il pensiero – al fumo passivo in casa è fortemente correlata alla condizione di fumatore: purtroppo, dichiarano di esporre al fumo passivo i bambini il 22,6% dei fumatori, con una percentuale in discesa (5,5%) nel caso di ex fumatori e non fumatori (4,7%). Ciò è evidentemente negativo non solo per la salute fisica del bambino, ma anche molto preoccupante per il futuro di chi nasce e cresce in un ambiente quanto meno disattento al più elementare rispetto nei confronti dei diritti di terzi, per di più minori e conviventi.

Rispetto delle norme relative al fumo

Dopo oltre 15 anni dall'entrata in vigore della già citata legge antifumo, il rispetto del divieto di fumare nei luoghi chiusi è seguito nella maggior parte dei casi e in tutta Italia, con un sostanziale adeguamento al dettato della legge. L'introduzione sul mercato di prodotti "alternativi" alla sigaretta tradizionale (sigarette di tipo elettronico e sigarette con tabacco riscaldato) e una legislazione non ancora adeguata ai nuovi scenari del mercato stanno, tuttavia, rimettendo in discussione il comportamento nei confronti dei non fumatori [1]. Infatti, il 66,8% degli utilizzatori di sigarette elettroniche (erano il 62,6% nel 2019) e il 74,6% dei fumatori di sigarette con tabacco riscaldato (erano il 62% nel 2019) si ritengono liberi di usare questi prodotti nei luoghi pubblici [1].

Rispetto delle norme relative al mozzicone di sigaretta

Sebbene sia vietato gettare in terra, nelle acque, nelle caditoie e negli scarichi cicche di sigaretta, gomme da masticare, scontrini, fazzoletti di carta e piccoli rifiuti vari, con sanzioni fino a 300 euro

(legge 221 del 28 dicembre 2015 sulla cosiddetta Green Economy, in vigore dal 2 febbraio 2016 grazie alla introduzione nel testo unico dell'ambiente – decreto legislativo 3 aprile 2006, n. 152 – di alcuni articoli specifici); l'incivile e indecorosa abitudine degli italiani di gettare per terra il mozzicone non sta andando incontro ad alcun declino [5]. Ciò genera preoccupazione non solo per la salute e il decoro di città e spiagge, ma per l'inquinamento ambientale di terra e mare [5]. I mozziconi di sigaretta, infatti, contengono migliaia di sostanze chimiche tossiche (arsenico, formaldeide, acido cianidrico, ecc.), sono assai poco smaltiti senza l'intervento umano (più di 10 anni), avvelenano gli animali – spesso preziosi per la nostra catena alimentare – che se ne cibano, e rappresentano il più comune piccolo rifiuto – ben 14 miliardi di "cicche" per anno in Italia [6] – che non è smaltito correttamente (cosiddetto "littering") dai nostri connazionali fumatori, evidentemente non dotati – si stima in almeno due terzi dei casi [6,7] – di buona educazione e senso civico.

Smettere di fumare

Smettere di fumare rappresenta un cambiamento dello stile di vita tanto fondamentale quanto scarsamente preso in considerazione dal tabagista e/o dalle Istituzioni e/o dal clinico. Esistono, in Italia, appena 223 Centri Antifumo censiti dall'Istituto Superiore di Sanità (vedasi: <https://smettodifumare.iss.it/it/>) – Istituzione che è invece molto sensibile al tema – cui il cittadino può rivolgersi con fiducia. Per quanto attiene i mozziconi di sigaretta, esiste una campagna nazionale di sensibilizzazione promossa da Marevivo in collaborazione con British American Tobacco Italia e con il patrocinio del Ministero della Transizione Ecologica e dell'Associazione Nazionale dei Comuni Italiani, che dal 2020 mira a sensibilizzare i cittadini sui rischi legati all'abbandono di rifiuti di piccole dimensioni nell'ambiente. Ovviamente, Società Scientifiche come quella Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare vedono e identificano nella disassuefazione al fumo, nelle campagne contro il fumo passivo e contro il non corretto smaltimento dei mozziconi di sigaretta un obiettivo prioritario di prevenzione delle malattie cardiovascolari e non solo, e uno strumento efficace nella direzione di una maggior sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale, per la riduzione del "burden of disease" associato al fumo e di una migliore sostenibilità ambientale.

BIBLIOGRAFIA

1. Comunicato Stampa N°39/2022.No Tobacco day 2022. https://www.iss.it/web/guest/-/no-tobacco-day-2022-iss?p_p_id=com_liferay_journal_web_portlet_JournalPortlet.
2. Gallus S, Borroni E, Odone A, van den Brandt PA, Gorini G, Spizzichino L, et al. The Role of Novel (Tobacco) Products on Tobacco Control in Italy. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):1895. doi: 10.3390/ijerph18041895.
3. Harlow AF, McConnell RS, Barrington-Trimis JL. Underage E-Cigarette Purchasing and Vaping Progression Among Young Adults. *J Adolesc Health*. 2023;72(2):260-266.
4. Gallus S, Lugo A, Liu X, Borroni E, Clancy L, Gorini G, et al; TackSHS Project Investigators. Use and Awareness of Heated Tobacco Products in Europe. *J Epidemiol*. 2022;32(3):139-144.
5. Moroz I, Scapolio LGB, Cesarino I, Leão AL, Bonanomi G. Toxicity of cigarette butts and possible recycling solutions-a literature review. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021;28(9):10450-10473.
6. Marevivo. Piccoli gesti, grandi crimini. <https://marevivo.it/attivita/inquinamento/piccoli-gesti-grandi-crimini/>.
7. Firmato An.C., Il Sole 24 ore, 28.05.1921. <https://www.ilsole24ore.com/art/report-marevivo-italia-14-miliardi-mozziconi-sigarette-gettati-nell-ambiente-filtro-rimane-media-10-anni-AEHWzYM>.

4.

LA PRESSIONE ARTERIOSA

Giuliano Tocci¹, Speranza Rubattu¹⁻²

¹ *Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Università di Roma Sapienza, UOC di Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Andrea, Roma*

² *IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)*

La pressione arteriosa (PA) è uno dei parametri vitali, che possono condizionare lo stato di salute o di malattia di un individuo. Essa è espressione della forza generata dal cuore per spingere il sangue all'interno delle arterie, in modo da consentire agli organi e ai tessuti periferici di ricevere il giusto quantitativo di ossigeno e sostanze nutrienti. La PA è un parametro estremamente variabile, essendo regolata da diversi sistemi (in particolare il sistema nervoso autonomo e alcuni ormoni, tra i quali il sistema renina-angiotensina-aldosterone e i peptidi natriuretici), ed essendo modulata da fattori esterni (ambientali) o interni al nostro organismo. Data la variabilità intrinseca di questo parametro, a livello sia individuale sia di popolazione, sono stati stabiliti degli intervalli di valori di normalità, al di sopra e al di sotto dei quali possono svilupparsi condizioni di malattia, definite rispettivamente ipertensione e ipotensione.

La PA può essere misurata in modo invasivo o non invasivo. Nel contesto della pratica clinica quotidiana, la PA viene generalmente misurata con metodo non invasivo, attraverso l'impiego di misuratori collegati a un bracciale, che può essere posizionato a livello del braccio o del polso [1]. La tecnica più frequentemente utilizzata e attualmente raccomandata per la misurazione della PA si basa sull'uso di misuratori automatici o semiautomatici con sistema oscillometrico [1]. Questi strumenti sono precisi e accurati, essendo stati precedentemente sottoposti a un protocollo di validazione rispetto alla metodica tradizionale (misurazione manuale con sfigmomanometro aneroido o a mercurio), e possono essere applicati per la misurazione della PA in ambiente sia clinico sia al domicilio.

La PA può essere distinta in PA sistolica (o massima) e PA diastolica (o minima). Esistono valori di riferimento sia per la PA sistolica sia per la PA diastolica, che consentono una classificazione dei livelli di PA come schematicamente rappresentato nella **Tabella 1** [1].

Tabella 1. Ipertensione arteriosa: classificazione. Da rif. [1]

Categorie PA	PA sistolica (mmHg)	PA diastolica (mmHg)	
Ottimale	<120	e	<80
Normale	120-129	e/o	80-84
Grado 1	140-159	e/o	90-99
Grado 2	160-179	e/o	100-109
Grado 3	≥180	e/o	≥110
Ipertensione Sistolica Isolata	≥140	e	<90
Grado 1			

Indipendentemente dalla metodica utilizzata e considerate le caratteristiche sopraindicate, è importante ricordare che la PA dovrebbe essere sempre misurata in un ambiente tranquillo, con il paziente in posizione seduta o supina, evitando di misurare la PA in condizioni di stress, agitazione o patologia acuta [1]. Secondo questo protocollo e sulla base di misurazioni ripetute della PA, è possibile confermare o escludere la diagnosi di ipertensione arteriosa.

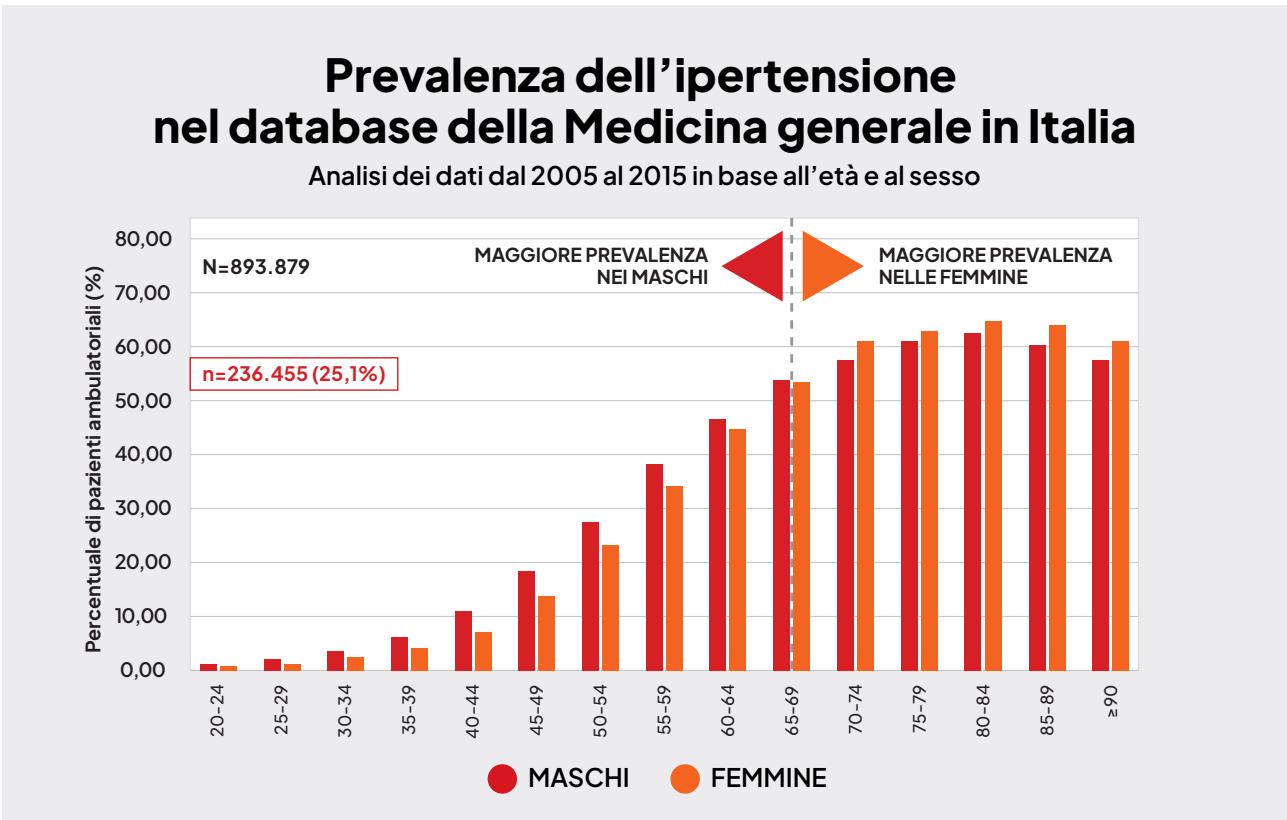
L'ipertensione arteriosa è il principale fattore di rischio per lo sviluppo e la progressione delle malattie cardiovascolari. Valori pressori aumentati, sia per la PA sistolica sia per la diastolica, determinano un aumentato rischio di sviluppare infarto acuto del miocardio, ictus cerebrale e morte per cause cardiovascolari, indipendentemente dall'età, dal genere, dall'etnia e dall'eventuale presenza di ulteriori fattori di rischio o patologie concomitanti. L'ipertensione arteriosa determina, inoltre, un rischio aumentato di sviluppare sia complicanze cardiovascolari, come arteriopatia degli arti inferiori e scompenso cardiaco, così come complicanze non cardiovascolari e metaboliche, come insufficienza renale, sindrome metabolica e diabete mellito. Un adeguato controllo farmacologico dell'ipertensione arteriosa è in grado di ridurre significativamente l'incidenza del danno cardiovascolare e delle patologie derivate.

La prevalenza dell'ipertensione arteriosa aumenta al crescere dell'età. È maggiore negli uomini fino ai 60-65 anni, e maggiore nelle donne oltre i 70 anni. Studi clinici recenti condotti in Italia stimano una prevalenza dell'ipertensione arteriosa nella popolazione generale pari a circa il 30-35% della popolazione generale, essendo pari al 65-70% della popolazione anziana e oltre il 70% nella popolazione di soggetti di età superiore a 80 anni [2]. La prevalenza generale dell'ipertensione arteriosa è maggiore nei pazienti ambulatoriali, indipendentemente dalla causa che li ha condotti presso l'ambulatorio del medico di medicina generale o dello specialista [3]. Tali dati di prevalenza rendono l'ipertensione arteriosa il più importante e frequente fattore di rischio cardiovascolare in Italia, in grado di condizionare negativamente la prognosi dei pazienti con malattie cardiovascolari [4,5]. Si stima, infatti, che in Italia ci siano circa 15 milioni di pazienti affetti da ipertensione arteriosa e che ogni anno i decessi correlati a questa patologia siano circa 240.000.

A tale proposito, basti ricordare l'enorme impatto sul pubblico che ha avuto l'ipertensione arteriosa e, soprattutto, la terapia farmacologica antipertensiva (in particolare, ACE inibitori e antagonisti recettoriali dell'angiotensina II) nelle prime fasi della pandemia da virus COVID-19 occorsa nel 2019-2020. In questa circostanza si riteneva che la presenza di ipertensione potesse favorire l'infezione da virus SARS-CoV-2 e/o condizionarne negativamente il decorso. In questo, come anche in altri casi, è presto emerso il fatto che era l'elevata prevalenza dell'ipertensione arteriosa a condizionare il riscontro di tale condizione nei pazienti affetti da COVID-19 e non che l'ipertensione stessa condizionasse il rischio di contrarre l'infezione [6].

L'incidenza dell'ipertensione arteriosa è in costante e continuo aumento nel corso delle ultime decadi. È possibile spiegare tale andamento, rappresentato schematicamente nella **Figura 1** [2], se si tiene conto di alcuni fattori, tra cui: 1) il miglioramento dell'accuratezza delle tecniche diagnostiche; 2) la maggiore diffusione dei misuratori automatici della PA nella popolazione generale e, particolarmente, nei pazienti con ipertensione arteriosa; 3) la maggiore consapevolezza da parte della popolazione adulta e anziana sulle potenziali conseguenze di questa patologia in termini di rischio di malattia, peggioramento della qualità di vita e riduzione della capacità lavorativa; 4) impatto negativo delle abitudini di vita sfavorevoli (stress, sedentarietà, dieta non equilibrata) e dei fattori di rischio cardiovascolari e metabolici (fumo, sovrappeso, obesità, sindrome metabolica, diabete mellito, ipercolesterolemia e iperuricemia).

Figura 1. Prevalenza dell'ipertensione nel database della Medicina generale in Italia: analisi dei dati dal 2005 al 2015 in base all'età e al sesso. Da rif. [2]



24

Sia le abitudini di vita sfavorevoli sia i fattori di rischio cardiovascolari e metabolici sono molto frequenti nei pazienti con ipertensione arteriosa, e l'ipertensione stessa aumenta la suscettibilità di un individuo a sviluppare questi fattori di rischio. Dato l'andamento cronico-evolutivo dell'ipertensione arteriosa, della sua elevata prevalenza nella popolazione generale, dell'assenza di una sintomatologia specifica e dell'elevato rischio di complicanze a essa correlate, tutte le misure volte a prevenire la comparsa o ridurre la progressione di ipertensione arteriosa rappresentano un elemento fondamentale per la sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) a livello sia locale-regionale sia nazionale.

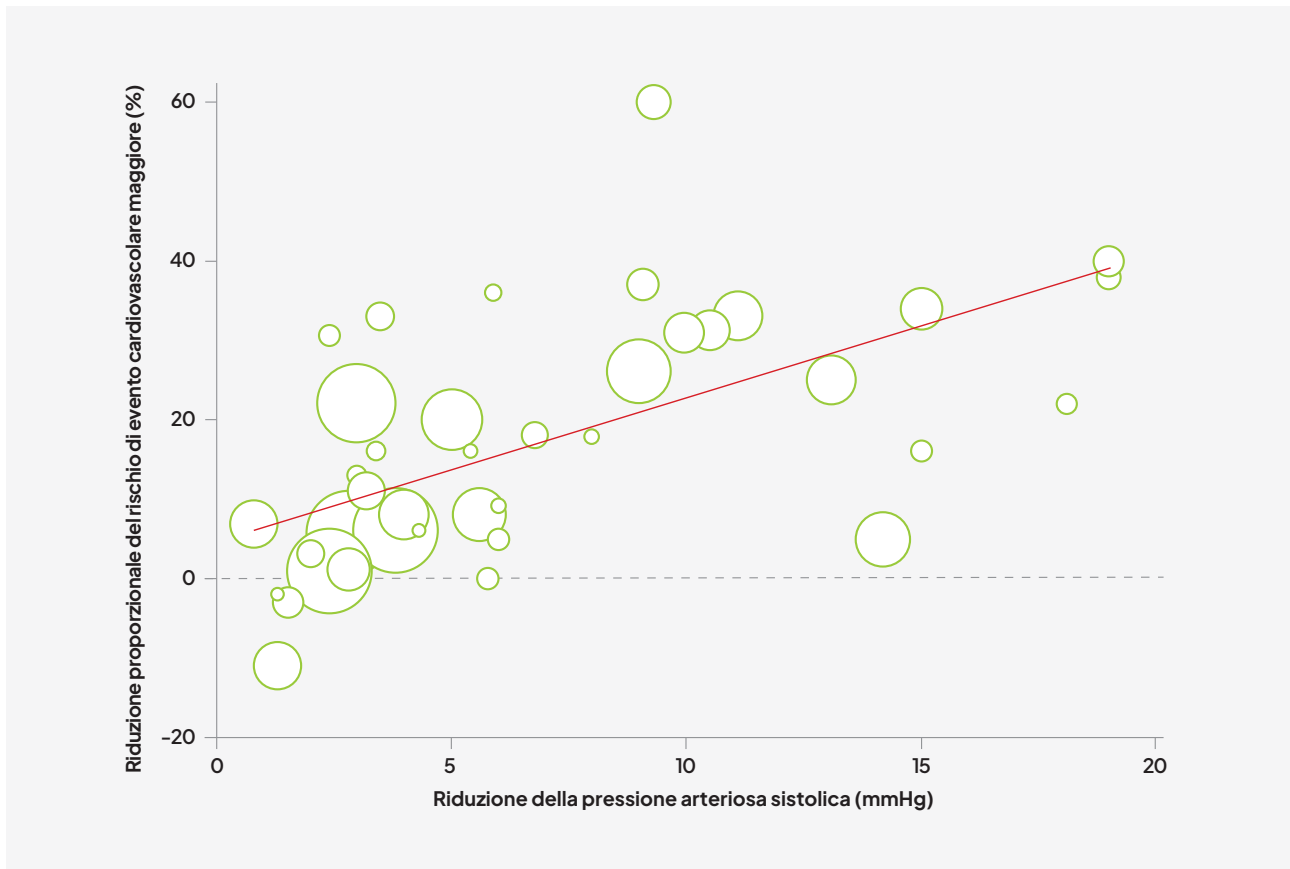
La prevenzione dello sviluppo di ipertensione arteriosa, come degli altri fattori di rischio cardiovascolare maggiori (fumo, ipercolesterolemia, diabete mellito), si dovrebbe basare principalmente sull'adozione di stili di vita salutari, sull'astensione dal fumo di sigaretta, sulla pratica di attività sportiva (sia aerobica sia anaerobica) e sulla dieta equilibrata [7]. Come dimostrato in diversi studi clinici e studi di metanalisi, tali interventi sono in grado di prevenire o ritardare lo sviluppo di ipertensione arteriosa e ridurre i valori pressori, sia sistolici sia diastolici. Gli interventi di prevenzione dell'ipertensione arteriosa si fondano anche su campagne educazionali condotte sia a livello nazionale (interventi di popolazione) sia a livello locale o su gruppi selezionati di soggetti (ad esempio, anziani) o di pazienti (ad esempio, diabetici). Tali interventi hanno il duplice obiettivo, da una parte quello di aumentare la consapevolezza di malattia e dell'importanza della sua prevenzione, dall'altra quello di educare le persone alla misurazione della PA e agli interventi di educazione alimentare e di salute

pubblica. Tali campagne, come ad esempio la giornata della prevenzione cardiovascolare promossa dalla Società Italiana di Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC), la giornata della misurazione della PA promossa dalla Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA) o gli studi osservazionali promossi dall'Istituto Superiore di Sanità e dal Ministero della Salute, consentono di raggiungere e informare un numero molto elevato di persone e di raccogliere dati epidemiologici e clinici in un contesto di "vita reale". Tali dati possono essere di grande aiuto per perfezionare gli interventi di prevenzione dell'ipertensione arteriosa e delle malattie cardiovascolari a essa associate.

Anche in considerazione del basso costo della terapia farmacologica antipertensiva, è possibile affermare che un intervento terapeutico appropriato e precoce rappresenta uno strumento altamente "cost-effective" in termini prevenzione cardiovascolare con riduzione degli eventi cardiovascolari e delle ospedalizzazioni.

Una riduzione di soli 10 mmHg della pressione arteriosa sistolica può determinare una riduzione del 20% degli eventi coronarici ischemici, dell'ictus cerebrale e dello scompenso cardiaco (**Figura 2**).

Figura 2. Grafico di regressione che mostra la percentuale di riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori in funzione della riduzione di pressione arteriosa sistolica. Da rif. [8]



25

Conseguentemente, il controllo adeguato dei valori pressori entro i limiti raccomandati può contribuire a una maggiore sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale.

BIBLIOGRAFIA

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-3104.

2. Tocci G, Nati G, Cricelli C, Parretti D, Lapi F, Ferrucci A, et al. Prevalence and control of hypertension in the general practice in Italy: updated analysis of a large database. J Hum Hypertens. 2017;31(4):258-262.

3. Tocci G, Ferrucci A, Guida P, Avogaro A, Comaschi M, Corsini A, et al. An analysis of the management of cardiovascular risk factors in routine clinical practice in Italy: an overview of the main findings of the EFFECTUS study. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2011;18(1):19-30.

4. Tocci G, Muiesan ML, Parati G, Agabiti Rosei E, Ferri C, Virdis A, et al. Trends in Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Blood Pressure Recorded From 2004 to 2014 During World Hypertension Day in Italy. J Clin Hypertens (Greenwich). 2016;18(6):551-556.

5. Tocci G, Nati G, Cricelli C, Parretti D, Lapi F, Ferrucci A, et al. Prevalence and Control of Hypertension in Different Macro-Areas in Italy: Analysis of a Large Database by the General Practice. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2016;23(4):387-393.

6. Iaccarino G, Borghi C, Cicero AFG, Ferri C, Minuz P, Muiesan ML, et al. Renin-Angiotensin System Inhibition in Cardiovascular Patients at the Time of COVID19: Much Ado for Nothing? A Statement of Activity from the Directors of the Board and the Scientific Directors of the Italian Society of Hypertension. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2020;27(2):105-108.

7. Volpe M, Rosei EA, Ambrosioni E, Cottone S, Cuspidi C, Borghi C, et al. 2012 consensus document of the Italian Society of Hypertension (SIIA): strategies to improve blood pressure control in Italy: from global cardiovascular risk stratification to combination therapy. High blood pressure & cardiovascular prevention: the official journal of the Italian Society of Hypertension. 2013;20(1):45-52.

8. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016;387(10022):957-967.

5. DISLIPIDEMIE

Matteo Pirro¹, Marco Bertolotti²

*1 Medicina Interna, Angiologia e Malattie da Arteriosclerosi.
Dipartimento di Medicina e Chirurgia. Università degli Studi di Perugia.*
*2 UOC di Geriatria. AOU di Modena.
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia.*

La diffusione di stili di vita sedentari e abitudini alimentari scorrette, la limitata diffusione di strategie finalizzate all’identificazione di pazienti dislipidemici, l’inadeguata presa in carico degli stessi e l’elevato tasso di non aderenza ai trattamenti ipolipemizzanti a disposizione contribuiscono da un lato al dilagare di turbe del metabolismo dei lipidi e dall’altro ad amplificarne l’impatto sfavorevole sulla salute cardiovascolare. Da ciò la necessità di attuare interventi di promozione della salute cardiovascolare che mirino alla corretta identificazione, stratificazione del rischio e alla cura più appropriata dei pazienti portatori di alterazioni dei principali parametri lipidici implicati nella genesi del rischio cardiovascolare su base aterosclerotica (ASCVD), ovvero l’aumento della colesterolemia LDL e della trigliceridemia.

Colesterolo LDL e rischio cardiovascolare

Studi pre-clinici in modelli sperimentali animali hanno evidenziato l’esistenza di una stretta relazione tra l’eccesso di colesterolo circolante e il rischio di sviluppo e progressione della malattia aterosclerotica. Tale evidenza è stata confermata in studi osservazionali caso-controllo, che hanno effettivamente dimostrato come i pazienti a maggiore rischio cardiovascolare, quali, ad esempio, quelli con pregresso infarto del miocardio o altre localizzazioni clinicamente evidenti di malattia aterosclerotica, hanno anche più alti livelli di colesterolo LDL (C-LDL). Queste evidenze sono state ulteriormente corroborate dai risultati di importanti studi prospettici osservazionali, che hanno ribadito su scala globale l’impatto sfavorevole dell’aumento dei livelli di C-LDL sul rischio futuro di ASCVD [1]. Tale relazione si è dimostrata essere dose- e tempo-dipendente. Infatti, maggiore è il livello raggiunto di C-LDL, maggiore sarà il rischio di ASCVD; quest’ultimo cresce proporzionalmente anche in rapporto alla durata di esposizione all’eccesso di colesterolo. Pertanto, l’esposizione cumulativa temporale all’eccesso di C-LDL influenzerà il rischio cardiovascolare; in altre parole, anche un modesto incremento dei livelli di C-LDL, comparso precocemente e mantenuto nel tempo, potrà esercitare un effetto pro-aterogeno cumulativo sovrapponibile se non addirittura superiore rispetto a quello esercitato da un livello maggiore di C-LDL comparso tardivamente [2,3]. La massima rappresentazione del rischio di ASCVD si realizzerà dunque in pazienti con comparsa di livelli molto alti di C-LDL sin dalla giovane età: è il caso, ad esempio, dei pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote e, ancor più, di quelli con la forma omozigote della malattia genetica [4]. Un ulteriore fattore condizionante l’impatto sfavorevole del C-LDL sul rischio di ASCVD è rappresentato dal *background* di rischio del paziente. In altri termini, maggiore è il livello di danno aterosclerotico già in atto, più rilevante sarà il potere

prognostico negativo associato all'eccesso di C-LDL. È importante sottolineare che l'azione di danno aterosclerotico esercitato dall'eccesso di C-LDL è indipendente da quella di altri fattori di rischio cardiovascolare eventualmente coesistenti. L'associazione indipendente tra ipercolesterolemia e rischio di ASCVD assume i caratteri della causalità diretta, come testimoniano gli innumerevoli studi di randomizzazione mendeliana che evidenziano una stretta associazione tra polimorfismi genetici associati a incrementi o riduzioni del C-LDL e le variazioni consensuali del rischio di ASCVD [5].

Trigliceridi e rischio cardiovascolare

Le lipoproteine contenenti apoB più ricche in trigliceridi (es. VLDL, *remnants* di VLDL e dei chilomicroni, IDL), al pari di quelle relativamente più ricche di colesterolo (es. LDL native ed LDL piccole e dense) sono in grado di esercitare una significativa azione pro-aterogena [6]. In aggiunta, i pazienti con eccesso di trigliceridi circolanti sono sovente portatori di una serie di alterazioni consensuali del metabolismo lipidico (es. bassi livelli di C-HDL, alti livelli di LDL piccole e dense e apoB) e di altri fattori di rischio cardiovascolare, quali, ad esempio, sovrappeso-obesità, diabete e insulino-resistenza, ipertensione, attivazione subclinica della cascata infiammatoria e trombotica. Ciò configura nei pazienti ipertrigliceridemicici una condizione di eccesso di rischio cardiovascolare [7,8], spesso di difficile attribuzione alla sola ipertrigliceridemia, ma più verosimilmente inquadrabile nell'ambito dell'esposizione alla costellazione di fattori di rischio simultaneamente operanti nel paziente ipertrigliceridemico.

A conferma di quanto detto, in alcuni studi prospettici osservazionali l'impatto negativo sul rischio di ASCVD della trigliceridemia aumentata non è risultato indipendente dai cofattori esaminati. Studi osservazionali più recenti su ampie casistiche e sotto-analisi di trials clinici di intervento ipolipemizzante, nonché meta-analisi di studi prospettici, hanno evidenziato che l'azione della trigliceridemia sul rischio di ASCVD è significativa e indipendente dagli altri fattori di rischio cardiovascolare noti; ciò è particolarmente evidente, ad esempio, nei pazienti già in trattamento con statine, nei quali la trigliceridemia elevata rappresenta un forte predittore di rischio cardiovascolare residuo futuro [9]. Evidenze recenti emerse dall'utilizzo di database amministrativi nel nostro Paese [10], quindi in un contesto di "vita reale", hanno mostrato che soggetti con livelli plasmatici di trigliceridi >150 mg/dL presentano una mortalità totale e un rischio di eventi cardiovascolari significativamente superiore rispetto a individui normotrigliceridemicici, anche dopo correzione per la presenza di altri fattori di rischio. A conferma dell'azione pro-aterogena indipendente della trigliceridemia elevata, recenti studi di randomizzazione mendeliana hanno confermato il già citato concetto [11]. È importante sottolineare, in aggiunta a quanto detto, che in pazienti con elevata trigliceridemia, all'aumentare dei livelli circolanti di trigliceridi corrisponde un incremento proporzionale di colesterolo contenuto nei *remnants* delle lipoproteine ricche in trigliceridi. È rilevante il fatto che l'eccesso di colesterolo nelle lipoproteine ricche in trigliceridi sia un determinante causale di ASCVD al pari, se non addirittura superiore, del C-LDL.

Riduzione del C-LDL: impatto sul rischio di ASCVD

Esistono numerose evidenze cliniche, sostenute da indagini genetiche coerenti, che dimostrano l'effetto protettivo sulla salute cardiovascolare di bassi livelli di C-LDL. A titolo esemplificativo, portatori di mutazioni con perdita di funzione del gene che codifica per PCSK9 hanno bassi livelli di C-LDL

dalla nascita e, coerentemente con questa evidenza biochimica, anche un minore rischio di eventi cardiovascolari fatali e non fatali. Quanto emerso dagli studi di randomizzazione mendeliana è stato consolidato anche in molteplici trials clinici basati su interventi ipocolesterolemizzanti. In questi studi, la riduzione della colesterolemia LDL si è associata a una consensuale riduzione del rischio di ASCVD [12].

L'effetto protettivo cardiovascolare è stato evidenziato per tutte le classi di farmaci ipocolesterolemizzanti oggi a disposizione, quali statine, ezetimibe, anticorpi anti-PCSK9 e acido bempedoico. Dati provenienti da analisi *ad interim* di valutazione degli eventi avversi cardiovascolari sembrano far presagire un effetto protettivo sul rischio di ASCVD anche del siRNA-PCSK9 inclisiran. Globalmente, i trials clinici con farmaci ipocolesterolemizzanti hanno permesso di stimare una riduzione media del rischio di ASCVD di circa il 20% per una riduzione farmaco-indotta del C-LDL di 1 mmol/L (~39 mg/dL). La riduzione del rischio di ASCVD è risultata superiore per riduzioni più rilevanti della colesterolemia LDL sia in termini di concentrazione assoluta sia in termini di esposizione temporale [13]. Ciò nel rispetto del concetto secondo cui l'esposizione cumulativa temporale al C-LDL condiziona la sua aterogenicità. Da ciò ne consegue che, ai fini della protezione cardiovascolare, tanto una modesta riduzione della colesterolemia messa in atto in età precoce, quanto un intervento ipocolesterolemizzante "intensivo" operato più tardivamente (ad esempio in pazienti a maggiore rischio cardiovascolare che siano già esposti a fattori di rischio cardiovascolare o con ASCVD documentata), rappresentano strategie di intervento essenziali per la promozione della salute cardiovascolare.

È chiaro che le strategie di intervento ipocolesterolemizzanti mostreranno la massima efficacia se correttamente pianificate e monitorate nel tempo. A tale proposito, l'identificazione precoce dell'ipercolesterolemia, la stratificazione diagnostico-prognostica adeguata e la verifica dell'aderenza alle prescrizioni ipocolesterolemizzanti sono fondamentali per massimizzare l'efficacia dei suddetti trattamenti. L'identificazione precoce del paziente a rischio è un aspetto particolarmente rilevante in prevenzione cardiovascolare primaria, situazione che generalmente attenua il livello di consapevolezza da parte del paziente relativamente all'impatto prognostico sfavorevole a lungo termine di incrementi del C-LDL. A tale proposito, l'attuazione di programmi di screening mirati delle dislipidemie può contribuire ad accrescere la resa delle strategie di prevenzione primaria del rischio cardiovascolare in ampie porzioni di popolazione. Ciò anche alla luce della disponibilità di strategie di intervento ipocolesterolemizzante preliminari rispetto ai farmaci, quali quelle offerte da alcuni nutraceutici. Grandissima utilità rivestono anche le azioni di screening opportunistico e a cascata da adottare in familiari di pazienti con ASCVD precoce e/o ipercolesterolemie genetiche. In queste situazioni, l'identificazione tempestiva dei familiari a rischio costituisce una attività con elevata resa preventiva. Il trattamento ipocolesterolemizzante si è mostrato efficace nel ridurre il rischio di ASCVD anche nel paziente anziano, seppure in questa popolazione il rischio di reazioni avverse è più elevato e la decisione terapeutica deve essere ponderata, valutando attentamente lo status funzionale del paziente e la presenza di fragilità o politerapia [14]. Complessivamente, gli interventi non farmacologici e farmacologici volti a ottenere una riduzione del C-LDL hanno dimostrato una grande efficacia e un ruolo strategico nella prevenzione cardiovascolare, soprattutto contenendo il numero di eventi cardiovascolari, ospedalizzazioni e cure cardiologiche costose, configurando un vero e proprio nuovo paradigma all'approccio di gestione della malattia cardiovascolare.

Riduzione della trigliceridemia: impatto sul rischio di ASCVD

Anche se la letteratura e le linee guida internazionali concordano nell'individuare nella colesterolemia LDL il principale obiettivo di trattamento ipolipemizzante [1], evidenze sperimentali solide indicano come livelli elevati di trigliceridi rappresentino un importante fattore di rischio cardiovascolare, che merita pertanto di essere identificato e, se necessario, trattato. In particolare, trials clinici con farmaci ad azione ipotrigliceridemizzante, quali i fibrati e i PUFA n-3, questi ultimi titolati a dosi ipotrigliceridemizzanti, hanno mostrato che nel complesso la riduzione della trigliceridemia si accompagna a una riduzione consensuale del rischio di ASCVD nei pazienti a più alto rischio cardiovascolare e, ancor più, in quei pazienti a più alto rischio con la cosiddetta dislipidemia aterogena [15]. Alla luce dei dati oggi a disposizione, le linee guida internazionali considerano la correzione dei valori elevati di colesterolo non-HDL (*i.e.*, indicatore surrogato di esposizione alle lipoproteine contenenti apoB, incluse quelle più ricche in trigliceridi) un obiettivo secondario dell'intervento ipolipemizzante, da adottare solo dopo il raggiungimento di valori ottimali di C-LDL [1]; ciò al fine di minimizzare il cosiddetto "rischio residuo" attribuibile alla globalità delle lipoproteine contenenti apoB. Tuttavia, al fine di controllare il rischio di pancreatite acuta, l'intervento ipotrigliceridemizzante è di primaria importanza nei pazienti con ipertrigliceridemia grave. Vista l'estrema sensibilità della trigliceridemia alle variazioni dello stile di vita, l'adozione di strategie conservative finalizzate a ridurre il peso corporeo, attraverso la riduzione dell'introito calorico complessivo e l'aumento dell'attività fisica, sono sempre raccomandate indipendentemente dal livello di rischio del paziente stesso.

Conclusioni

Alla luce dell'azione causale sul rischio di ASCVD esercitato tanto dalla colesterolemia LDL quanto dall'ipertrigliceridemia, e dell'evidenza secondo cui gli interventi finalizzati alla loro correzione riduce il rischio cardiovascolare, le azioni di prevenzione cardiovascolare non possono prescindere da un'attenta valutazione di queste condizioni di rischio. Quanto detto vale ancor più se si considera che gli effetti negativi socio-sanitari associati alle principali dislipidemie (*i.e.*, ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia) sono fortemente correlati all'elevato rischio attribuibile di popolazione a loro strettamente connesso. Infatti, si tratta di condizioni che, oltre a produrre un danno cardiovascolare diretto, sono anche molto prevalenti nella popolazione generale; pertanto, l'esposizione diffusa a queste condizioni dismetaboliche espone a un eccesso di rischio cardiovascolare, che è tanto più alto quanto minore è il livello di attenzione che a loro si rivolge. La pronta identificazione dei soggetti a rischio attraverso opportune attività di screening, il corretto utilizzo degli strumenti di stratificazione prognostica del rischio cardiovascolare teorico, la diagnosi tempestiva di forme di ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia gravi, la definizione di obiettivi di intervento chiari, l'adozione di strategie di trattamento ipolipemizzante commisurate al livello di rischio dei pazienti e l'attuazione di modalità di verifica dell'aderenza ai trattamenti consigliati sono tutte attività che vanno nella direzione della riduzione a medio-lungo termine del carico di rischio cardiovascolare e dei costi diretti e indiretti derivanti dal dilagare delle conseguenze vascolari delle dislipidemie.

BIBLIOGRAFIA

1. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140-205.
2. Zhang Y, Pletcher MJ, Vittinghoff E, Clemons AM, Jacobs DR Jr, Allen NB, et al. Association Between Cumulative Low-Density Lipoprotein Cholesterol Exposure During Young Adulthood and Middle Age and Risk of Cardiovascular Events. *JAMA Cardiol*. 2021;6(12):1406-1413.
3. Abdullah SM, Defina LF, Leonard D, Barlow CE, Radford NB, Willis BL, et al. Long-Term Association of Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Cardiovascular Mortality in Individuals at Low 10-Year Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2018;138(21):2315-2325.
4. Bianconi V, Banach M, Pirro M; International Lipid Expert Panel (ILEP). Why patients with familial hypercholesterolemia are at high cardiovascular risk? Beyond LDL-C levels. *Trends Cardiovasc Med*. 2021;31(4):205-215.
5. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(25):2631-2639.
6. Proctor SD, Vine DF, Mamo JC. Arterial permeability and efflux of apolipoprotein B-containing lipoproteins assessed by in situ perfusion and three-dimensional quantitative confocal microscopy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(11):2162-2167.
7. Pirro M, Mauriège P, Tchernof A, Cantin B, Dagenais GR, Després JP, Lamarche B. Plasma free fatty acid levels and the risk of ischemic heart disease in men: prospective results from the Québec Cardiovascular Study. *Atherosclerosis*. 2002 Feb;160(2):377-384.
8. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007;115(4):450-458.
9. Faergeman O, Holme I, Fayyad R, Bhatia S, Grundy SM, Kastelein JJ, et al. Plasma triglycerides and cardiovascular events in the Treating to New Targets and Incremental Decrease in End-Points through Aggressive Lipid Lowering trials of statins in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2009;104(4):459-463.
10. Arca M, Veronesi C, D'Erasmus L, Borghi C, Colivicchi F, De Ferrari GM, et al. Association of Hypertriglyceridemia with All-Cause Mortality and Atherosclerotic Cardiovascular Events in a Low-Risk Italian Population: The TG-REAL Retrospective Cohort Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(19):e015801. doi: 10.1161/JAHA.119.015801.
11. Tan YD, Xiao P, Guda C. In-depth Mendelian randomization analysis of causal factors for coronary artery disease. *Sci Rep*. 2020;10(1):9208. doi: 10.1038/s41598-020-66027-4.
12. Wang N, Fulcher J, Abeysuriya N, Park L, Kumar S, Di Tanna GL, et al. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(1):36-49.
13. Wang N, Woodward M, Huffman MD, Rodgers A. Compounding Benefits of Cholesterol-Lowering Therapy for the Reduction of Major Cardiovascular Events: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2022;15:e008552. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.121.008552
14. Bertolotti M, Lancellotti G, Mussi C. Management of high cholesterol levels in older people. *Geriatr Gerontol Int*. 2019;19(5):375-383.
15. Marston NA, Giugliano RP, Im K, Silverman MG, O'Donoghue ML, Wiviott SD, et al. Association Between Triglyceride Lowering and Reduction of Cardiovascular Risk Across Multiple Lipid-Lowering Therapeutic Classes: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circulation*. 2019;140(16):1308-1317.

6. OBESITÀ

Massimo Volpe¹⁻², Giovanna Gallo¹, Agostino Consoli³

¹ *Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare,
Sapienza Università di Roma, Roma, Italia*

² *IRCCS San Raffaele, Roma, Italia*

³ *Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento,
Università di Chieti "Gabriele D'Annunzio", Chieti, Italia*

L'obesità, definita come una condizione caratterizzata da un indice di massa corporea (BMI) ≥ 30 kg/m², rappresenta un'epidemia a livello globale, essendone affetti più di 600 milioni di soggetti in tutto il mondo. Questi numeri, frequentemente sottostimati, sono destinati ad aumentare nei prossimi anni. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato che nel 2025 saranno affetti da obesità il 18% degli uomini e il 25% delle donne, mentre il 40% dei soggetti presenterà una condizione di sovrappeso con un BMI ≥ 25 kg/m² [1]. Questo fenomeno sta rapidamente aumentando in maniera preoccupante anche fra bambini e adolescenti indipendentemente dall'età.

Nel nostro Paese i dati del sistema di sorveglianza PASSI hanno rilevato che il 32% degli adulti di età fra i 18 e i 69 anni sono in sovrappeso e l'11% obesi. I bambini in sovrappeso sono il 20,4%, quelli obesi il 9,4%, mentre le percentuali nelle bambine sono rispettivamente il 20,9% e l'8,8%. La percentuale di ragazzi in sovrappeso in tutte le fasce di età rappresenta invece il 12% circa. In Italia il sovrappeso e l'obesità rappresentano il 9% della spesa sanitaria ed è stato stimato che siano responsabili di una riduzione del PIL del 2,8% e che per coprire questi costi ogni cittadino debba pagare 289 euro di tasse aggiuntive all'anno [2].

Nonostante esista una documentata correlazione fra obesità e patologie cardiometaboliche, a lungo questa condizione è stata considerata un fattore di rischio minore o un amplificatore degli altri fattori di rischio più noti quali ipertensione arteriosa, diabete e dislipidemia, e solo nel 2021 è stata riconosciuta come una patologia a sé stante cronica, ricorrente, non comunicabile [3].

L'obesità è associata allo sviluppo di insulino-resistenza, disfunzione endoteliale, iperattivazione del sistema nervoso simpatico, aumento delle resistenze vascolari, stato infiammatorio e protrombotico e di conseguenza a un significativo aumento del rischio di eventi cardiovascolari maggiori quali infarto miocardico, scompenso cardiaco, ictus e morte improvvisa. Nei soggetti obesi, inoltre, lo sviluppo della malattia aterosclerotica inizia precocemente e presenta una progressione più rapida rispetto agli individui normopeso, con una maggiore vulnerabilità delle placche [4,5].

La riduzione dell'introito calorico rappresenta un caposaldo degli interventi volti a ottenere un calo ponderale, in particolare quando associato all'attività fisica. Diverse strategie dietetiche si sono dimostrate efficaci nel ridurre il peso corporeo, tra cui regimi ipocalorici, dieta mediterranea, diete a elevato contenuto proteico o a ridotto contenuto di carboidrati e grassi per mantenere un'adequata quota di massa muscolare e aumentare la sensazione di sazietà. Tra le diverse strategie proposte, la dieta mediterranea ha mostrato una durata più prolungata nel tempo dei risultati ottenuti in assenza di un aumentato rischio di chetogenesi [6].

Negli ultimi anni diverse strategie terapeutiche sono state introdotte nella pratica clinica per il trattamento dell'obesità.

L'associazione di naltrexone e bupropione, impiegati rispettivamente per il trattamento della depressione e della dipendenza da nicotina, oppioidi e alcol, si è dimostrata efficace nel ridurre il peso corporeo agendo a livello del nucleo arcuato dell'ipotalamo e del sistema mesolimbico dopaminergico. La combinazione dei due farmaci potenzia i rispettivi effetti, producendo un aumento del dispendio energetico e la riduzione dell'appetito [7-9].

Liraglutide, un agonista del recettore per il glucagon-like peptide 1 (GLP1-RA) approvato per il diabete mellito di tipo 2, è stato introdotto al dosaggio di 3 mg per il trattamento di soggetti obesi con altre comorbidità quali ipertensione, dislipidemia e sindrome delle apnee ostruttive del sonno. Al di là degli effetti correlati alla stimolazione della secrezione di insulina, liraglutide rallenta lo svuotamento gastrico e aumenta il senso di sazietà a livello ipotalamico [10]. Nello studio SCALE Obesity and Prediabetes la perdita di peso ottenuta in seguito al trattamento con liraglutide è stata mantenuta per 3 anni ed è stata associata a una riduzione dell'80% del rischio di sviluppare diabete, al miglioramento del profilo metabolico e alla diminuzione dei valori di pressione arteriosa [11]. Ancora più recentemente semaglutide, un GLP1-RA a lunga durata d'azione, è stato approvato al dosaggio di 2,4 mg sulla base dei risultati dello studio STEP (Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity) che ha dimostrato un calo ponderale del 5% in più del 90% dei soggetti arruolati e del 20% nel 35% dei partecipanti [12]. Lo studio SELECT (Semaglutide Effects on Heart Disease and Stroke in Patients with Overweight or Obesity), attualmente in corso, sta valutando l'efficacia di semaglutide nel ridurre gli eventi cardiovascolari maggiori in soggetti in sovrappeso o obesi con storia di malattia cardiovascolare ma senza diabete [13].

La chirurgia bariatrica/metabolica trova invece indicazione per i pazienti con BMI ≥ 40 kg/m² o BMI ≥ 35 kg/m² o con comorbidità. Le procedure più diffuse sono rappresentate dalla *sleeve gastrectomy*, dal bypass gastrico roux-en-Y, dalla diversione biliopancreatica e dal bypass gastrico con singola anastomosi. Le procedure di chirurgia bariatrica sono in grado di produrre una riduzione del peso corporeo del 14-25% associata a una riduzione significativa del rischio di ipertensione arteriosa, diabete, epatopatia non alcolica e mortalità [14].

Diversi studi hanno dimostrato che la riduzione del peso corporeo si associa a una significativa riduzione del rischio di cardiopatia ischemica e mortalità. Nello studio Look AHEAD (Action for Health in Diabetes), che ha arruolato pazienti diabetici con obesità, una riduzione del peso corporeo $>10\%$ è stata associata a un miglioramento della funzione endoteliale, a una riduzione dei biomarcatori di infiammazione e degli eventi cardiovascolari maggiori [15]. Uno studio retrospettivo, condotto su 20.235 pazienti trattati chirurgicamente e non, ha dimostrato che il calo ponderale è in grado di produrre una riduzione di eventi cerebrovascolari e coronarici quali infarto miocardico acuto, angina instabile, angioplastica coronarica e bypass coronarico [16]. Risultati sovrapponibili sono stati ottenuti nello studio SOS (Swedish Obese Subjects) in soggetti sottoposti a chirurgia bariatrica. La mancanza di risultati significativi nel gruppo trattato con terapia medica è stata attribuita a un minor calo ponderale rispetto alla chirurgia bariatrica (5-10 kg vs 10-40 kg) [17].

Nel trial LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome

Results) liraglutide si è dimostrato in grado di ridurre gli eventi cardiovascolari maggiori e la mortalità cardiovascolare. Lo studio, tuttavia, è stato condotto con l'impiego del farmaco al dosaggio di 1,8 mg in pazienti diabetici e non in uno specifico contesto di obesità [13].

Una recente metanalisi condotta su 21.699 partecipanti in 34 studi ha dimostrato una riduzione della mortalità per tutte le cause, cause cardiovascolari e cancro in pazienti obesi trattati farmacologicamente o con chirurgia bariatrica [18].

Sulla base di queste evidenze, un trattamento efficace dell'obesità con modifiche dello stile di vita, terapia farmacologica o chirurgica può rappresentare un valido strumento per la prevenzione primaria e secondaria in ambito cardiovascolare. L'impatto dell'obesità e delle sue sequele rende necessari interventi incisivi per contrastare la diffusione del fenomeno.

In Italia il Piano Nazionale di Prevenzione (PNP) 2020-2025 ha sottolineato l'importanza di perseguire la prevenzione e il trattamento dell'obesità e del sovrappeso come fondamentali obiettivi di promozione della salute, prendendo in carico precocemente i soggetti che ne sono affetti e mettendo in atto interventi omogenei e capillari su tutto il territorio nazionale [19].

L'applicazione di questi interventi potrebbe ridurre la spesa sanitaria e aumentare la produttività della forza lavoro prevenendo 144.000 malattie non trasmissibili entro il 2050, facendo risparmiare 62 milioni all'anno e facendo aumentare l'occupazione e la produttività di una quota pari a 6 mila lavoratori a tempo pieno all'anno [2,20].

11. Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, et al; SCALE Obesity Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double blind trial. *Lancet*. 2017;389(10077):1399-1409.

12. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, Lingvay I, et al; STEP 3 Investigators. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(14):1403-1413.

13. Ryan DH, Lingvay I, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Kahn SE, et al. Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity (SELECT) rationale and design. *Am Heart J*. 2020;229:61-69.

14. Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, Aminian A, Angrisani L, Cohen RV, et al. 2022 American Society of Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) Indications for Metabolic and Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2023;33(1):3-14.

15. Look AHEAD Research Group; Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(2):145-154.

16. Fisher DP, Johnson E, Haneuse S, Arterburn D, Coleman KJ, O'Connor PJ, et al. Association Between Bariatric Surgery and Macrovascular Disease Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Obesity. *JAMA*. 2018;320(15):1570-1582.

17. Carlsson LMS, Sjöholm K, Jacobson P, Andersson-Assarsson JC, Svensson PA, Taube M, et al. Life Expectancy after Bariatric Surgery in the Swedish Obese Subjects Study. *N Engl J Med*. 2020;383(16):1535-1543.

18. Ma C, Avenell A, Bolland M, Hudson J, Stewart F, Robertson C, Sharma P, Fraser C, MacLennan G. Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2017;359:j4849.

19. Piano nazionale della prevenzione 2020-2025. 03/09/2020.

20. The Heavy Burden of Obesity. The Economics of Prevention. 2019.

1. GBD 2015 Obesity Collaborators; Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med*. 2017;377:13-27.

2. Contrasto a sovrappeso e obesità: le linee di indirizzo italiane. Istituto Superiore di Sanità 2022.

3. Burki T. European Commission classifies obesity as a chronic disease. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(7):418.

4. Kotsis V, Jordan J, Micic D, Finer N, Leitner DR, Toplak H, et al. Obesity and cardiovascular risk: a call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-risk Patient and European Association for the Study of Obesity: part A: mechanisms of obesity induced hypertension, diabetes and dyslipidemia and practice guidelines for treatment. *J Hypertens*. 2018;36(7):1427-1440.

5. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al.; American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; and Stroke Council. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021.143(21):e984-e1010.

6. Volpe M, Gallo G, Modena MG, Ferri C, Desideri G, Tocci G; Members of the Board of the Italian Society of Cardiovascular Prevention. Updated Recommendations on Cardiovascular Prevention in 2022: An Executive Document of the Italian Society of Cardiovascular Prevention. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2022;29(2):91-102.

7. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, et al; COR-I Study Group. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9741):595-605.

8. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, et al; COR-II Study Group. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity* 2013;21(5):935-943.

9. Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, Wadden T, Buse JB, Bakris G, et al. Effect of Naltrexone-Bupropion on Major Adverse Cardiovascular Events in Overweight and Obese Patients With Cardiovascular Risk Factors. *JAMA*. 2016;315(10):990-1004.

10. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al; NN8022-1922 Study Group. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(7):687-699.

7. DIABETE E PRE-DIABETE

Saula Vigili de Kreutzenberg¹ e Agostino Consoli²

¹ Malattie del Metabolismo Dipartimento di Medicina
DIMED Università degli Studi di Padova Via Giustiniani, 2 - 5128 Padova

² Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento
Università G. d'Annunzio di Chieti-Pesca, Via Luigi Polacchi 11-13 - 66100 Chieti

Introduzione e inquadramento del problema

L'incidenza del diabete mellito permane in costante incremento nella popolazione mondiale, ma anche nel nostro Paese i dati sono preoccupanti e attualmente è affetto da questa patologia il 6,7% della popolazione generale, con un'età media di 67 anni [1]. Il rischio di sviluppare il diabete aumenta con l'età e in Italia la prevalenza della patologia passa dal 3% nelle persone di età inferiore ai 50 anni al 21% nella popolazione di età superiore a 75 anni [1,2]. Il sesso maschile risulta maggiormente colpito in confronto alle donne e il divario tra i sessi aumenta con l'età [3]. La malattia cardiovascolare (CVD) permane come prima causa di morte nei pazienti affetti da diabete e, di converso, numerosi decessi per CVD sono associate al diabete [1].

L'eccesso di rischio di CVD nei soggetti diabetici rispetto ai non-diabetici dipende dal controllo glicemico, dalla presenza di micro- o macroalbuminuria, ma anche in larga misura dall'eventuale presenza di altri fattori di rischio, quali ipertensione arteriosa, elevate concentrazioni di colesterolo-LDL, fumo [2]. Inoltre, l'impatto del diabete sul rischio cardiovascolare risulta diverso in base alle diverse caratteristiche di malattia: i pazienti affetti da diabete di tipo 1 hanno solitamente un esordio di malattia più precoce e quindi una maggior durata di esposizione all'iperglicemia, con conseguente incremento del rischio di manifestare complicanze microvascolari e malattia cardiovascolare, oltre che ridotta aspettanza di vita. Queste stesse considerazioni valgono per i soggetti giovani, obesi, che sviluppino diabete di tipo 2 e presentano precocemente fattori di rischio cardiometabolici. Al contrario, nei soggetti anziani con esordio tardivo di malattia, pur in presenza di adeguato trattamento dell'iperglicemia e degli altri classici fattori di rischio, il rischio assoluto di eventi e morte cardiovascolare è di per sé già elevato e non beneficia ulteriormente di intervento preventivo. È quindi soprattutto nella popolazione giovane e adulta che devono essere applicati gli interventi di prevenzione [2].

Anche la condizione di pre-diabete, diagnosticato in qualsiasi forma, ovvero alterata glicemia a digiuno (*impaired fasting glucose*, IFG), alterata tolleranza al glucosio (*impaired glucose tolerance*, IGT) o in base ai livelli di HbA_{1c} (**Tabella 1**), oltre ad associarsi a un rischio di evolvere in diabete franco 3-5 volte superiore, rispetto a una condizione di normoglicemia, si associa a un rischio di morte per causa cardiovascolare, di cardiopatia ischemica e ictus significativamente aumentato (**Figura 1**). Lo stato di pre-diabete e il diabete di tipo 2 non sono due entità separate, ma rappresentano piuttosto un *continuum* di disglycemia e aumentato rischio cardiovascolare [4].

Tabella 1. Criteri di diagnosi di pre-diabete. Da rif. [4]

TIPI DI DETERMINAZIONE			
	Glicemia a digiuno	Glicemia post-OGTT	HbA1c
Pre-diabete			
Alterata glicemia a digiuno(IFG)	5,7–6,9 mmol/L (100–125 mg/dl)	–	–
Ridotta tolleranza al glucosio(IGT)	–	7,9–11,0 mmol/L (140–199 mg/dl)	–
HbA1c elevata	–	–	5,7–6,4% (39–47 mmol/mol)

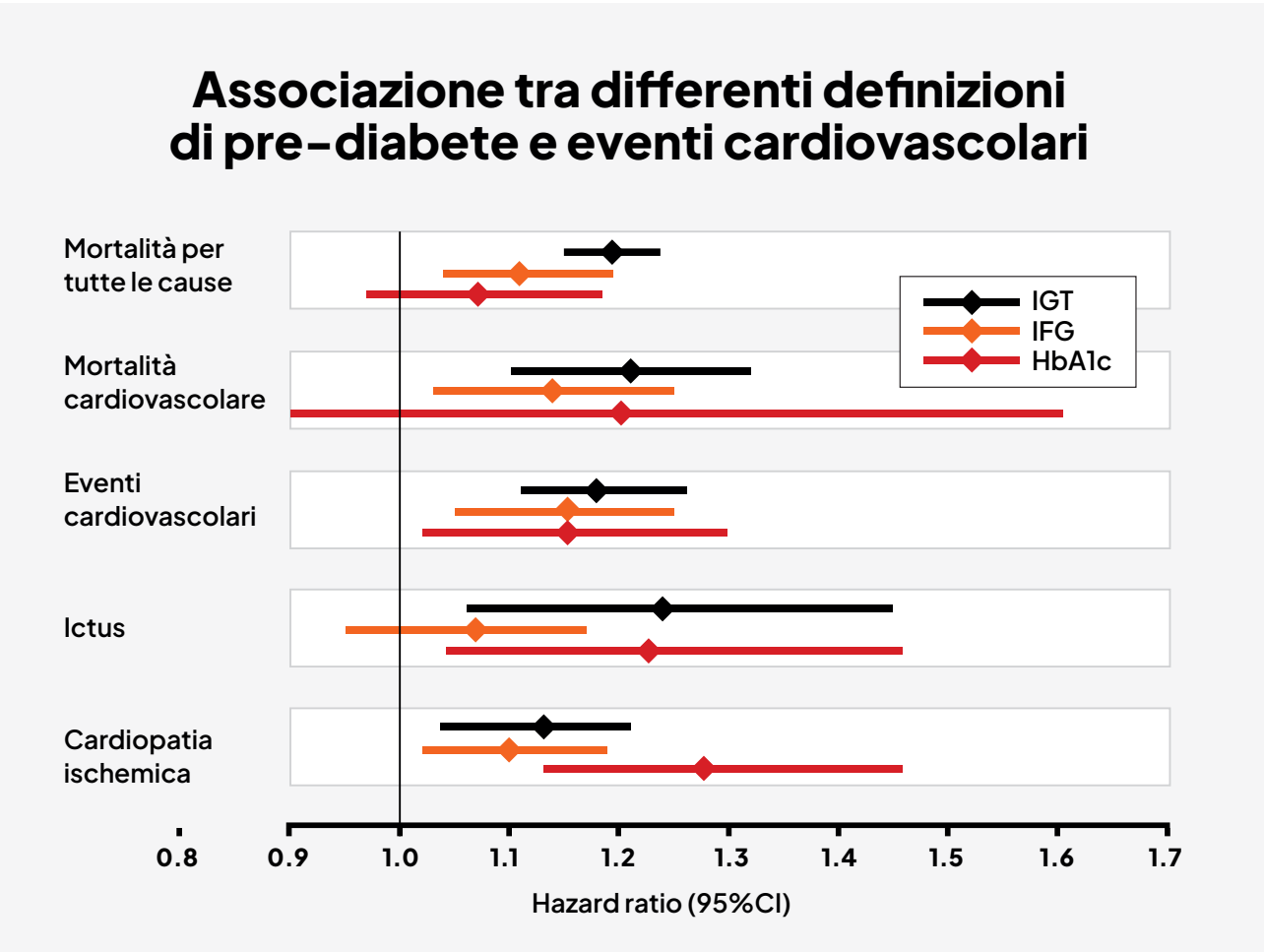


Figura 1. Associazione tra differenti definizioni di pre-diabete ed eventi cardiovascolari. Modificato da [4]

Fatte queste premesse, è evidente che l'elevata prevalenza sia del diabete mellito sia del pre-diabete, spesso complicati da comorbidità e complicanze, rende la gestione di queste condizioni patologiche particolarmente complessa e onerosa, determinando un importante carico sul Sistema Sanitario Nazionale, in termini di impegno di risorse e spesa sanitaria [5].

È ampiamente dimostrato che gli interventi di prevenzione, sia farmacologici sia non farmacologici, possono ridurre significativamente gli eventi fatali e non fatali, assicurando ai pazienti un miglior benessere e una maggior longevità. La prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari e il trattamento intensivo e precoce della malattia e dei concomitanti fattori di rischio costituiscono lo strumento cardine sia per ridurre il carico delle complicanze croniche e garantire una miglior qualità di vita dei pazienti, sia per il contenimento della spesa sanitaria [5].

Sebbene sia difficile fornire stime precise del costo delle cure sanitarie per il diabete in Italia, secondo i dati amministrativi dello studio ARNO 2021, la spesa media/anno per il paziente diabetico risulta praticamente doppia rispetto al soggetto non diabetico (2511 vs 1262 €). Il 54% della spesa sanitaria è collegato ai ricoveri ospedalieri [5]; la prima causa di ricovero risulta essere l'insufficienza cardiaca e globalmente si può stimare che il 5% dei soggetti affetti da diabete vada incontro a un ricovero annuale per CVD [6]. In uno studio pubblicato nel 2016, il costo del diabete in Italia risultava di oltre 20 miliardi di euro l'anno: di questi circa 9 miliardi di euro come spese dirette quali farmaci, ospedalizzazioni e assistenza e 11 miliardi circa imputabili a spese indirette, quali perdita di produttività e spese a carico del sistema previdenziale [5].

38

In considerazione di questi dati appare evidente che la gestione del diabete e del pre-diabete debba iniziare da un approccio preventivo finalizzato ad arginare sia l'incidenza della malattia diabetica, sia l'incidenza delle sue complicanze croniche [4].

Interventi di prevenzione cardiovascolare nel diabete e pre-diabete

I primi attori della prevenzione devono essere i Medici di Medicina Generale, che hanno il compito di identificare i pazienti a rischio di sviluppare diabete e, se diabetici, di sviluppare le complicanze croniche, rallentandone la progressione [7].

L'intervento sullo stile di vita, che comprende il raggiungimento del peso ideale attraverso una dieta corretta e il regolare svolgimento di attività fisica, oltre alla cessazione del fumo, rimane il trattamento basilare per tutti i livelli di iperglicemia e va applicato il più precocemente e più diffusamente possibile, essendo privo di effetti collaterali e a costo praticamente zero. Due importanti studi randomizzati in soggetti con alterata tolleranza glucidica (IGT), il Diabetes Prevention Program (DPP, USA) e il Diabetes Prevention Study (DPS, Finlandia) hanno dimostrato che il trattamento intensivo (≥ 150 min/settimana di attività fisica moderata e dieta finalizzata al calo ponderale) riduce il rischio di sviluppare diabete del 58% in 3 anni, in confronto a uno stile di vita non intensivo. Lo studio DaQing, condotto in Cina in soggetti con IGT, ha inoltre dimostrato che i benefici del corretto stile di vita erano in grado di ridurre significativamente il rischio di eventi cardiovascolari e morte anche dopo 30 anni di follow-up [4].

Tuttavia, molti pazienti non riescono a essere aderenti a un corretto stile di vita nel breve o nel lungo periodo, per cui in svariati Paesi, ma non in Italia, è stata data indicazione alla terapia farmacologica

anche per la condizione di pre-diabete. Metformina è il farmaco che presenta le maggiori evidenze di efficacia e sicurezza nella prevenzione del diabete e nel ritardarne l'insorgenza. Nella **tabella 2** sono riportate le indicazioni di diverse linee-guida americane ed europee all'uso di metformina e di altri farmaci nel pre-diabete [6].

Tabella 2. Raccomandazioni della prevenzione farmacologica del diabete.

ADA (2023) ⁸	Considerare di associare metformina all'intervento sullo stile di vita specialmente nei soggetti con: BMI ≥ 35 kg/m ² Età 25–59 anni Glicemia a digiuno $> 6,1$ mmol/L (110 mg/dL) HbA1c $> 6\%$ Pregresso diabete gestazionale
NICE (2020) ⁹	Considerare metformina (+ intervento sullo stile di vita) per i soggetti con valori di HbA1c in aumento, nonostante l'intervento sullo stile di vita o quando il paziente non è in grado di osservare un corretto stile di vita – specialmente se il BMI ≥ 35 kg/m ² Sospendere il trattamento dopo 6–12 mesi se la glicemia non migliora Considerare inoltre orlistat per il calo ponderale se il BMI ≥ 28 kg/m ²
EASD (2010) ¹⁰ ESC (2019) ¹¹	Considerare metformina o acarbiosio per la prevenzione del diabete, nei soggetti con IGT Considerare orlistat per i soggetti obesi Considerare solamente l'intervento sullo stile di vita per ridurre l'esordio di diabete e il rischio cardiovascolare, senza indicazione a trattamento farmacologico nei soggetti con pre-diabete

39

Nel diabete di tipo 2, la scelta di un farmaco per il controllo della glicemia e dei principali fattori di rischio a esso associati deve oggi tenere in considerazione il diverso grado di rischio cardiovascolare e renale del singolo paziente. I dati ottenuti dai recenti studi di sicurezza cardiovascolare, che hanno testato i farmaci GLP-1RA (LEADER, SUSTAIN-6, REWIND e altri) e gli SGLT2-inibitori (EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI58, CANVAS e altri) hanno dimostrato, infatti, non solo la sicurezza di questi farmaci ma anche il beneficio in termine di prevenzione cardiovascolare e renale, confermata per gli SGLT2-inibitori anche nel soggetto non diabetico [6]. Per quanto riguarda le specifiche indicazioni di prevenzione cardiovascolare e renale dei farmaci antidiabete si rimanda ai precedenti documenti SIPREC [7].

In sintesi, le misure da intraprendere per ridurre il carico del diabete in termini di spesa sanitaria comprendono: la prevenzione dell'incidenza del diabete e delle sue complicanze croniche; la riduzione della durata dei ricoveri ospedalieri, che rappresentano la principale fonte di spesa sanitaria, mediante attivazione di servizi territoriali e miglioramento dell'organizzazione gestionale; una maggiore appropriatezza degli esami diagnostici (di laboratorio e strumentali), senza tuttavia trascurare una diagnostica precoce della patologia, che permetta una prevenzione delle complicanze a lungo termine; migliore utilizzo dei farmaci ipoglicemizzanti e dei dispositivi terapeutici e per l'autocontrollo glicemico. In particolare, va sottolineata l'importanza della presenza di un team multidisciplinare specialistico, che affronti in modo olistico, e al tempo stesso economico, le problematiche della persona con diabete o con pre-diabete [8].

BIBLIOGRAFIA

1. ARNO Diabete 2012. <https://www.siditalia.it/pdf/ARNO-Diabete-2012.pdf>.

2. Relazione al Parlamento 2021 sullo stato delle conoscenze e delle nuove acquisizioni in tema di diabete mellito. Data di pubblicazione 16 maggio 2022. https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=3229.

3. Osservatorio ARNO Diabete, Il profilo assistenziale della popolazione con diabete, Rapporto 2019 Volume XXXI Collana Rapporti Arno.

4. Gujral UP, Jagannathan R, He S, Huang M, Staimez LR, Wei J, et al. Association between varying cut-points of intermediate hyperglycemia and risk of mortality, cardiovascular events and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9:e001776. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001776.

5. Marcellusi A, Viti R, Mecozzi A, Mennini FS. The direct and indirect cost of diabetes in Italy: a prevalence probabilistic approach. *Eur J Health Econ* 2016;17(2):139-147.

6. Consoli A, Vigili de Kreutzenberg S, Perseghin G. Gestione terapeutica del diabete mellito: il monitoraggio della glicemia e nuove linee guida del diabete. In *Prevenzione Italia* 2021. *G Ital Cardiol* 2021;22:e39-e42. DOI: 10.1714/3605.35841

7. Consoli A, Volpe M, Volpe R. Prevenzione Cardiovascolare primaria nel diabete mellito e nelle Ipercolesterolemie: come tradurre in pratica le indicazioni delle recenti Raccomandazioni SIPREC. https://www.simg.it/Riviste/rivista_media/2018/01_2018/8.pdf

8. Standards of Care in Diabetes – 2023. *Diabetes Care*, 2023;46:Suppl 1.

9. Type 2 diabetes in adults: management NICE guideline. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>.

10. Authors/Task Force Members; Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(39):3035-87.

11. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020 Jan 7;41(2):255-323.

8. LA PREVENZIONE FARMACOLOGICA. IL RUOLO DELL'ADERENZA TERAPEUTICA

Alberto Corsini¹, Giovambattista Desideri²

¹ *Università degli Studi di Milano*

² *Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università dell'Aquila*

Le malattie cardiovascolari continuano a rappresentare la principale causa di mortalità e morbilità nel mondo [1-3]. Nonostante la disponibilità di strategie di intervento efficaci e ben tollerate, la ricorrenza degli eventi ischemici continua a essere ancora oggi molto elevata [4,5]. Uno dei principali determinanti di questo insoddisfacente successo terapeutico deve essere individuato nella scarsa aderenza alle diverse strategie terapeutiche di volta in volta proposte, mediamente non superiore al 50% [6,7]. I dati del rapporto OSMED 2021 sull'uso dei farmaci in Italia dimostrano chiaramente la rilevanza del problema evidenziando un'aderenza soddisfacente, definita da una copertura terapeutica >80%, soltanto nel 50,3% dei pazienti trattati con farmaci antipertensivi e nel 40,7% dei pazienti trattati con farmaci ipolipemizzanti [8]. Se si considera che, lapalissianamente parlando, i farmaci non funzionano in chi non li assume con adeguata regolarità, non sorprende che la scarsa aderenza terapeutica si associ a un aumentato rischio di recidive di eventi cardiovascolari [9].

La scarsa aderenza terapeutica è un fenomeno multidimensionale condizionato ora dalle caratteristiche delle diverse problematiche cliniche da trattare, ora da un insufficiente coinvolgimento del paziente nel progetto terapeutico o da un atteggiamento non troppo convinto del medico prescrittore, altre volte nell'organizzazione del sistema assistenziale, spesso con un variabile grado di corresponsabilità di questi diversi determinanti [10,11]. Indubbiamente la complessità degli schemi terapeutici e il frazionamento delle dosi di farmaco sono tra i fattori che più impattano negativamente sull'aderenza [10,12]. Non sorprende, quindi, l'interesse che la letteratura scientifica ha rivolto nel corso degli anni all'uso in prevenzione cardiovascolare di combinazioni precostituite di farmaci, della stessa classe o di classi diverse, che consentissero, da un lato di semplificare gli schemi terapeutici attraverso la riduzione del numero di compresse e dall'altro di massimizzare la resa preventiva sfruttando le sinergie farmacologiche. Le sinergie terapeutiche rappresentano senza dubbio uno strumento prezioso per il clinico in quanto consentono di raggiungere target terapeutici ambiziosi utilizzando combinazioni razionali di farmaci. In ambito lipidologico, ad esempio, è ben nota la regola del 6% che prevede che per ogni raddoppio di dose di una statina si ottenga una riduzione incrementale della colesterolo-

40

41

lemia del 6%, mentre l'aggiunta di un farmaco con un meccanismo di azione additivo determina un incremento della riduzione della colesterolemia del 15-20% [13,14].

Analogamente, in ambito ipertensiologico, il beneficio incrementale in termini di riduzione pressoria che si ottiene aggiungendo un secondo farmaco antipertensivo con meccanismo di azione complementare è 5 volte superiore rispetto a quello che si ottiene raddoppiando la dose del singolo antipertensivo [15]. Attualmente la terapia di combinazione con associazioni precostituite rappresenta il riferimento terapeutico per la generalità dei pazienti ipertesi [16] ed è ipotizzabile che lo diventi nell'immediato futuro anche per la gestione delle dislipidemie [17].

La sinergia tra farmaci cardioprotettivi, peraltro, non riguarda soltanto l'implementazione del controllo di un determinato fattore di rischio ma ha anche importanti ricadute favorevoli in termini di protezione cardiovascolare addizionale. Nello studio Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA), condotto in pazienti a elevato rischio cardiovascolare, l'aggiunta di una statina a una terapia antipertensiva con ACE-inibitore/calcio-antagonista ha determinato un vantaggio incrementale in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari del 53% rispetto alla sola terapia antipertensiva [18]. La ricaduta pratica di questa interazione favorevole tra trattamento ipolipemizzante e antipertensivo è evidente se si considera che l'ipercolesterolemia rappresenta il più importante amplificatore di rischio nel paziente iperteso in ragione dello spiccato sinergismo tra questi fattori di rischio nel determinare eventi cardio- e cerebrovascolari [16].

La combinazione di diversi farmaci cardioprotettivi nella stessa compressa, invero, consente una gestione integrata del rischio cardiovascolare coniugando il concetto di semplificazione terapeutica con una sinergia di efficacia protettiva. Questo tipo di approccio gestionale era stato preconizzato un paio di decenni orsono da parte di Richard Peto con l'obiettivo di migliorare la prevenzione cardiovascolare nei Paesi economicamente più svantaggiati, teorizzando l'utilizzo di una combinazione precostituita di aspirina, statina, ACE-inibitore e beta-bloccante [19]. Solo pochi anni dopo Wald e Law espansero ulteriormente il concetto di polipillola quale strumento di prevenzione cardiovascolare ipotizzando di usare una combinazione di farmaci e vitamine riuniti in una sola pillola da assumere giornalmente che, in linea teorica, avrebbe consentito di ottenere una riduzione degli eventi coronarici dell'88% e dello stroke dell'80% [20]. Negli anni successivi l'attenzione nei riguardi dell'uso della polipillola in prevenzione cardiovascolare è rimasta piuttosto modesta, nonostante alcune pubblicazioni di livello, nel corso del tempo, abbiamo periodicamente riproposto questa interessante tematica [21]. Recentemente l'interesse nei confronti della polipillola ha subito un nuovo impulso grazie a nuove interessanti evidenze di efficacia.

Una recente meta-analisi che ha incluso 3 ampi studi randomizzati controllati, condotti in un contesto di prevenzione primaria – TIPS-3 (The International Polycap Study 3), HOPE-3 (Outcomes Prevention Evaluation-3) e Polyiran – ha evidenziato la notevole efficacia protettiva di una strategia terapeutica basata sull'uso della polipillola dimostrando una minore occorrenza di eventi cardiovascolari tra i pazienti assegnati al trattamento con polipillola rispetto al gruppo di controllo [22]. Invero, pur riconoscendo l'innegabile vantaggio in termini di aderenza terapeutica che può derivare da un'estrema semplificazione dello schema terapeutico, si potrebbe obiettare che l'efficacia protettiva che emerge

da questi studi e dalla relativa meta-analisi sia fin troppo scontata in quanto testata contro placebo. Recentemente, lo studio SECURE (Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in the Elderly) ha prodotto una prova documentale del valore aggiunto dell'uso di una combinazione precostituita di farmaci cardioprotettivi, la polipillola per l'appunto, rispetto all'assunzione estemporanea degli stessi farmaci [23]. Trattandosi di uno studio di prevenzione secondaria, infatti, non era ipotizzabile un confronto con placebo. Lo studio, randomizzato controllato, ha arruolato circa 2500 pazienti con storia di infarto miocardico occorso nei 6 mesi precedenti, assegnati all'uso di una polipillola che prevedeva una combinazione di un antiaggregante, un ACE-inibitore e una statina o a una strategia terapeutica tradizionale che prevedeva l'uso dei medesimi farmaci somministrati separatamente. Nel corso di una mediana di follow-up di 36 mesi nei pazienti trattati con polipillola è stata osservata una riduzione del 24% dell'outcome primario (combinato di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale di tipo 1, ictus ischemico non fatale o necessità di urgente rivascolarizzazione) e del 30% dell'outcome secondario (composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale di tipo 1, ictus ischemico non fatale). Questo vantaggio terapeutico della polipillola è risultato evidente in tutti i gruppi prespecificati: Paese di arruolamento, presenza o meno di diabete mellito o insufficienza renale, pregressi eventi vascolari, sesso ed età senile (>75 anni). È interessante notare come l'aderenza terapeutica, misurata con la Morisky Medication Adherence Scale, sia risultata significativamente migliore nei pazienti che assumevano la polipillola. Un elevato livello di aderenza è stato, infatti, osservato a 6 mesi nel 70,6% nel gruppo polipillola e nel 62,7% nel gruppo in trattamento tradizionale e a 24 mesi nel 74,1% nel gruppo polipillola e nel 63,2% nel gruppo in trattamento tradizionale. Queste evidenze sono completamente in linea con quanto emerso dagli studi UMPIRE (Use of a Multidrug Pill in Reducing Cardiovascular Events), IMPACT (Improving Adherence Using Combination Therapy), Kanyini GAP (Guidelines Adherence with the Polypill) e FOCUS (Fixed Dose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention), che hanno dimostrato come la polipillola aumenti significativamente l'aderenza al trattamento rispetto alla somministrazione dei singoli farmaci separatamente o rispetto alla terapia standard [24,25].

Innegabilmente il ricorso alla polipillola semplifica lo schema terapeutico consentendo di superare alcune rilevanti criticità connesse al politrattamento, soprattutto negli anziani, che spaziano dagli errori dell'assunzione all'autogestione della terapia [26,27]. Peraltro, numerosi studi hanno dimostrato che i pazienti considerano la polipillola estremamente conveniente e preferiscono assumere un singolo trattamento piuttosto che tanti trattamenti distinti [28]. La polipillola, inoltre, fornisce al medico un efficace strumento per mettere in atto in modo semplice le indicazioni sempre più stringenti delle linee guida sulla prevenzione cardiovascolare. La recente dimostrazione dell'efficacia della polipillola, non solo nel ridurre i diversi parametri di rischio cardiovascolare bersaglio dei diversi principi attivi inclusi nella polipillola ma anche gli outcome cardiovascolari, fa di questo approccio gestionale un prezioso strumento terapeutico per la gestione ottimale del rischio cardiovascolare.

È ragionevole pensare che la polipillola possa rappresentare una risorsa efficace nella prevenzione cardiovascolare non solo nei Paesi a basso reddito o con sistemi sanitari poco sviluppati, ma anche nei Paesi industrializzati in cui la prevenzione cardiovascolare ha un alto impatto economico (**Figura 1**).

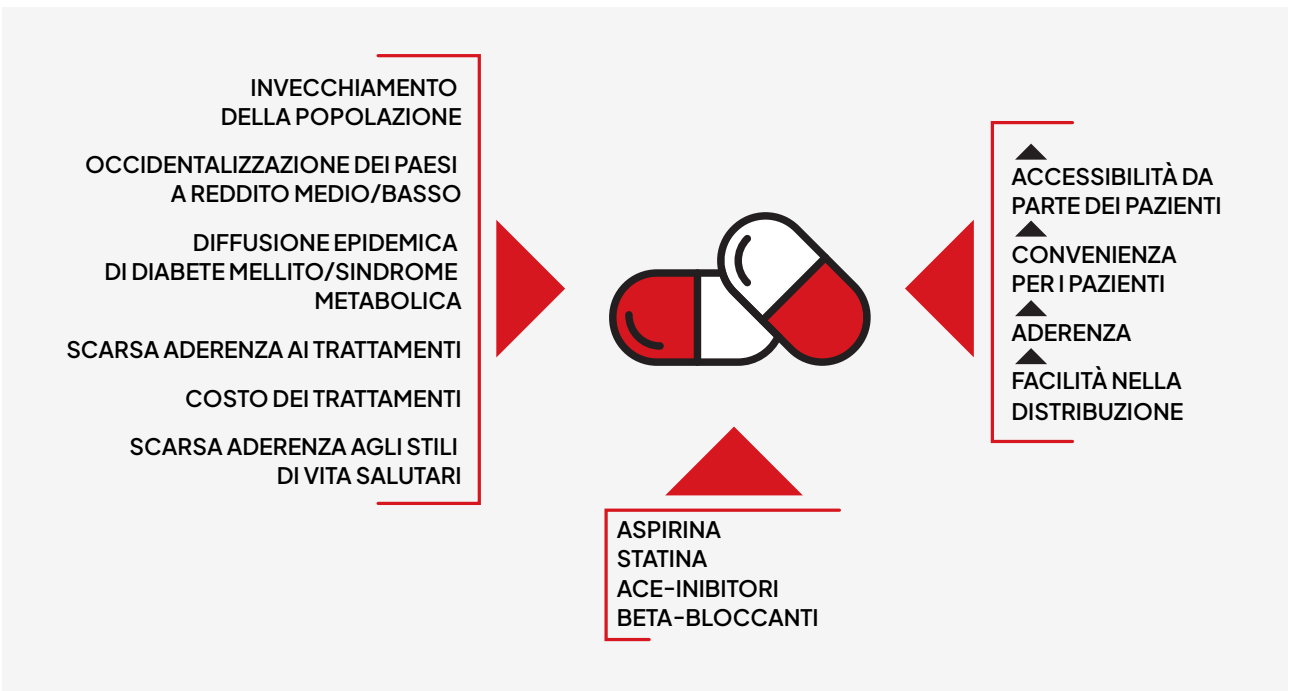


Figura 1. Razionale, componenti e vantaggi della polipillola. Modificata da Ref. [14]

Devono ovviamente essere superate alcune problematiche farmacologico-regolatorie, ad esempio avere la disponibilità di formulazioni con dosaggi diversi dei vari componenti in modo da renderla adattabile su base individuale e in grado quindi di sostituire i farmaci somministrati contemporaneamente a dosaggi adeguati al singolo paziente.

Un approccio moderno alla gestione della prevenzione cardiovascolare deve essere necessariamente integrato, tenendo conto di tutte le tessere che nel singolo paziente compongono il mosaico della prevenzione cardiovascolare. L'uso di combinazioni precostituite di farmaci della stessa categoria o di categorie diverse rappresenta un elemento da considerare prioritariamente nella definizione delle diverse strategie di intervento nel singolo paziente in quanto coniuga efficacemente la semplificazione terapeutica con una sinergia di efficacia protettiva, garantendo quella resa terapeutica ottimale che deve essere l'obiettivo finale di ogni strategia di intervento.

BIBLIOGRAFIA

1. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1151-1210.
2. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1736-88.
3. GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1859-1922.
4. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119-177.

5. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al.; SC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42:1289-1367.
6. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013;34:2940-2948.
7. Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL, Bansilal S, Fernández-Ortiz A, Alvarez L, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2071-2082.
8. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale OSMED 2021. <https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-dei-farmaci-in-italia-rapporto-osmed-2021>.
9. Bansilal S, Castellano JM, Garrido E, Wei HG, Freeman A, Spettell C, et al. Assessing the impact of medication adherence on long-term cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:789-801.
10. Volpe M, Degli Esposti L, Romeo F, Trimarco B, Bovenzi FM, Mastromarino V, Battistoni A. Il ruolo dell'aderenza al trattamento farmacologico nella terapia cronica delle malattie cardiovascolari: documento intersocietario di consenso. *G Ital Cardiol* 2014;15(10 Suppl. 1):3S-10S. doi 10.1714/1696.18514.
11. Castellano JM, Sanz G, Fuster V. Evolution of the polypill concept and ongoing clinical trials. *Can J Cardiol* 2014;30:520-526.
12. Caldeira D, Vaz-Carneiro A, Costa J. The impact of dosing frequency on medication adherence in chronic cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Rev Port Cardiol* 2014;33:431-437.
13. Stein E. Results of phase I/II clinical trials with ezetimibe, a novel selective cholesterol absorption inhibitor. *Eur Heart J Suppl* 2001;3(Supplement E):E11-E16.
14. Gunn LH, McKay AJ, Feng A, Louie MJ, Ballantyne CM, Ray KK. Estimated cardiovascular benefits of bempedoic acid in patients with established cardiovascular disease. *Atheroscler Plus* 2022;49:20-27.
15. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009;122(3):290-300.
16. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104.
17. Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, Banach M, Mach F, Tokgozlu LS, et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *Eur Heart J* 2022;43(8):830-833.
18. Sever P, Dahlöf B, Poulter N, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al.; ASCOT Steering Committee Members. Potential synergy between lipidlowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J*. 2006;27(24):2982-2988.
19. World Health Organization, Wellcome Trust. Secondary prevention of non-communicable disease in low- and middle-income countries through community-based and health service interventions. Geneva, 2002. In https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42567/WHO_MPN_CVD_2002.01.pdf?sequence=1.
20. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*. 2003;326(7404):1419.
21. Cimmaruta D, Lombardi N, Borghi C, Rosano G, Rossi F, Mugelli A. Polypill, hypertension and medication adherence: the solution strategy? *Int J Cardiol* 2018;252:181-186.
22. Joseph P, Roshandel G, Gao P, Pais P, Lonn E, Xavier D, et al.; Polypill Trialists' Collaboration. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet* 2021;398(10306):1133-1146.
23. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, Quesada AJ, Owen R, et al.; SECURE Investigators. Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. *N Engl J Med* 2022;387:967-977.
24. Bramlage P, Sims H, Minguet J, Ferrero C. The polypill: an effective approach to increasing adherence and reducing cardiovascular event risk. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:297-310.
25. Documento di consenso e raccomandazioni per la prevenzione cardiovascolare in Italia 2018. *G Ital Cardiol* 2018;19(2 Suppl. 1):1S-95S.
26. Bangalore S, Shahane A, Parkar S, Messerli FH. Compliance and fixed-dose combination therapy. *Curr Hypertens Rep* 2007;9:184-189.
27. Castellano J, Sanz G, Fernandez Ortiz A, Garrido E, Bansilal S, Fuster V. A polypill strategy to improve global secondary cardiovascular prevention: from concept to reality. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(6):613-621.
28. Laba T, Howard K, Rose J, Peiris D, Redfern J, Usherwood T. Patient preferences for a polypill for the prevention of cardiovascular diseases. *Ann Pharmacother* 2015;49(5):528-539.1. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1151-1210.

9. LE VACCINAZIONI COME STRUMENTO DI PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE

Allegra Battistoni¹, Giulio Nati²

¹ *Dipartimento di Medicina clinica e molecolare
Sapienza Università di Roma*

² *Medico di Medicina Generale, Professore a contratto
Sapienza Università di Roma*

Introduzione

I vaccini hanno un ruolo fondamentale per la promozione della salute pubblica: grazie alle vaccinazioni di massa è stato possibile ridurre l'impatto delle malattie infettive in termini di morbilità e di mortalità; ogni anno circa tre milioni di vite vengono salvate grazie ai vaccini [1]; inoltre, nel mondo occidentale, le vaccinazioni hanno portato all'eradicazione ed eliminazione di malattie come vaiolo e polio e al controllo di altre come difterite, tetano, pertosse, rosolia ed epatite B [2,3].

Non è semplice, tuttavia, valutare in modo compiuto tutti gli aspetti che riguardano il contributo delle vaccinazioni alla sostenibilità del Sistema Sanitario, in quanto i loro effetti devono essere valutati in modo particolareggiato [4].

Da un lato vi è la riduzione delle patologie con tutti i costi diretti a esse connessi: minore ricorso a esami e indagini diagnostiche, diminuzione del ricorso alle visite specialistiche e ai ricoveri in ospedale, con conseguente risparmio di risorse e possibilità di devolvere personale e strutture a persone che ne hanno maggiormente bisogno [5]; dall'altro, la riduzione dei costi indiretti legati alle patologie prevenute e il contributo alla crescita economica ottenuto grazie a una popolazione più sana.

Negli Stati Uniti si è calcolato che per ogni dollaro speso nella vaccinazione dei bambini vengono risparmiati da 3 fino a 10\$ [6]. Limitare le malattie, oltre a rallentare la diffusione dei patogeni, significa anche evitare contagi in persone fragili o non vaccinate: quindi il loro effetto si amplifica oltre la protezione della singola persona ma arriva alla protezione dell'intera comunità [7].

D'altra parte, la salute di una popolazione è il principale stimolo per la crescita economica. Ad esempio, il benessere fisico e l'assenza di malattie intercorrenti porta a maggiore frequentazione dei corsi scolastici da parte dei giovani adolescenti, minor assenteismo e una maggiore produttività sul lavoro degli adulti, migliore performance e minore disabilità per le persone più anziane, riducendo il fisiologico declino funzionale e il ricorso a strutture di assistenza [8]. Vaccinare i bambini, per esempio, aiuta anche ad aumentare la produttività dei genitori in quanto a fronte di una riduzione dei giorni di malattia dei figli si ha anche una riduzione dei giorni di assenza di uno dei due genitori dal lavoro.

Lo stesso dicasi per l'assistenza di un anziano eventualmente malato. D'altra parte, un anziano in salute partecipa più facilmente alla vita sociale, ad esempio rendendosi utile nella cura dei bambini [9].

Altri benefici economici dei vaccini dovrebbero essere considerati; ad esempio, la riduzione del numero di casi oncologici ottenuta grazie alla vaccinazione per l'epatite B o per l'HPV; oppure la riduzione di casi di infezioni da pneumococco antibiotico-resistente ottenuta tramite i vaccini coniugati [10].

I benefici delle vaccinazioni sono però limitati da alcuni fattori come l'esistenza di persone non vaccinate, la diffusione dei movimenti no-vax e la presenza di molti immigrati non vaccinati. Così le nazioni più economicamente avvantaggiate dovrebbero tener conto di questi fattori per riuscire a trarre il massimo vantaggio dai programmi vaccinali [11,12].

Una maggiore ricchezza della società consente di destinare più risorse anche al Sistema Sanitario, e, conseguentemente, anche alla predisposizione di programmi vaccinali sempre più efficienti e completi [13,14]. Le vaccinazioni, infatti, dovrebbero essere proposte con modalità differenziate a seconda delle categorie di persone cui sono rivolte: ad esempio, alcuni studi hanno evidenziato vantaggi economici anche fiscali per le aziende che vaccinano i propri dipendenti [15].

Impatto della vaccinazione per l'influenza stagionale sulle malattie cardiovascolari

L'influenza è una malattia respiratoria virale infettiva acuta che provoca epidemie annuali e, occasionalmente, pandemie. I virus influenzali si diffondono facilmente, attraverso le goccioline di aerosol prodotte da tosse e starnuti. La trasmissione si verifica prevalentemente durante la stagione invernale nelle regioni temperate, soprattutto in aree affollate come scuole o mezzi pubblici [16]. La malattia è normalmente caratterizzata da febbre, tosse, mal di testa, dolori muscolari e articolari, malessere, mal di gola e rinorrea. Sebbene la maggior parte delle persone non richieda cure mediche, l'influenza può portare anche a malattie gravi, ospedalizzazione e morte, in particolare negli anziani, nei neonati, nelle donne incinte, negli obesi e in individui affetti da patologie mediche croniche [1, 17]. In Europa, i costi totali dell'influenza possono variare da 6 a 14 miliardi di euro all'anno, anche se il costo economico totale dell'influenza è probabilmente sottovalutato perché altri fattori, per esempio lo scarso rendimento sul lavoro a causa dell'influenza, non sono facili da misurare [18]. La maggior parte delle stime degli effetti dell'influenza si concentra su quanto deriva dai sintomi respiratori della malattia. Tuttavia, le evidenze cliniche e gli studi epidemiologici hanno mostrato conseguenze più ampie della malattia. Le infezioni respiratorie virali, infatti, comprese quelle dovute al virus dell'influenza, aumentano il rischio di polmonite e di malattie sistemiche che possono a loro volta precipitare eventi cardiovascolari fatali e non fatali [19,20]. Inoltre, le malattie cardiovascolari sono loro stesse un fattore di rischio per l'infezione influenzale, le sue successive complicanze cardiopolmonari e la mortalità per infezioni respiratorie [21].

L'associazione tra l'influenza stagionale e l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori è stata osservata da molti decenni grazie a dati epidemiologici che hanno dimostrato l'aumentare degli eventi cardiovascolari in concomitanza con, o immediatamente dopo, un'epidemia influenzale. Successivamente molti studi osservazionali e trial clinici hanno riportato l'effetto protettivo del vac-

cino antinfluenzale sull’incidenza di eventi cardiovascolari e sulla mortalità [22]. Una recente meta-analisi ha incluso sei trial randomizzati comprendenti un totale di 9001 pazienti (età media 65,5 anni; 42,5% donne; 52,3% con precedenti cardiovascolari) divisi in gruppi in base all’immunizzazione per influenza (intramuscolo o nasale) rispetto a placebo/controlli. Nel complesso, il vaccino antinfluenzale è stato associato a minor rischio di eventi cardiovascolari rispetto ai pazienti placebo/controllo (3,6% vs 5,4%). Inoltre, è stata rilevata un’interazione terapeutica positiva nei pazienti con recente sindrome coronarica acuta (RR 0,55), anche per quanto riguarda la mortalità cardiovascolare (RR 0,44) rispetto ai pazienti senza sindrome coronarica acuta recente [23].

La vaccinazione antinfluenzale rappresenta una misura di salute pubblica relativamente economica, sicura e basata sulle evidenze, ma attualmente sottoutilizzata nelle popolazioni a rischio. La vaccinazione antinfluenzale ha dimostrato infatti di essere conveniente per la prevenzione di malattie simil-influenzali e i relativi esiti negativi e, con le prove finora disponibili, sembra essere un mezzo altamente conveniente di prevenzione cardiovascolare, in particolare per i soggetti ad alto rischio cardiovascolare (**Tabella 1**). Nei soggetti fragili o in presenza di specifiche condizioni predisponenti sono raccomandate anche la vaccinazione anti-pneumococcica e quella anti-herpes zoster [24].

Pertanto, le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC-2019) e l’American Heart Association e dell’American College of Cardiology (AHA/ACC-2006) suggeriscono una raccomandazione di Classe I (livello di evidenza B) per la vaccinazione antinfluenzale per tutti i pazienti con precedenti cardiovascolari [25,26].

La scelta del tipo di vaccino da utilizzare nei diversi individui varia in rapporto a età, condizioni di comorbidità e fragilità.

Impatto della vaccinazione per il COVID-19 sui Sistemi Sanitari

Il COVID-19 ha alterato quasi tutti gli aspetti della società e ha devastato il nostro mondo per quasi tre anni, colpendo oltre 700 milioni di persone e causando più di 6 milioni di vittime [27]. La pandemia da COVID-19 ha causato una pressione senza precedenti sul Sistema Sanitario della nostra nazione. A causa dell’impennata di ricoveri per COVID-19 e della necessità di gestione dei pazienti positivi, nelle strutture sanitarie si sono verificate la mancanza di risorse sufficienti per accogliere tutti pazienti e la sospensione delle normali attività programmate [28]. Nei momenti più terribili, alcuni ospedali hanno dovuto trasferire altrove i pazienti bisognosi di cure immediate che hanno dovuto attendere giorni per essere visitati da un medico [29].

Oltre alla malattia infiammatoria polmonare e sistemica, il COVID-19 è risultato essere un fattore di rischio indipendente per malattie cardiovascolari, che può causare patologie cardiovascolari acute [30]. Numerosi studi osservazionali riportano che le persone con infezione da SARS-CoV-2 soffrono maggiormente di miocardite, pericardite, aritmie, infarto miocardico acuto, ictus cerebrale, tromboembolia e morte cardiaca improvvisa [31-33]. Il rischio è più alto nei pazienti che sono stati ricoverati in terapia intensiva per il COVID-19, ma gli eventi cardiovascolari possono verificarsi anche in pazienti non ospedalizzati [30]. Pertanto, il ruolo dei vaccini COVID-19 nella prevenzione delle malattie cardiovascolari acute, e nel potenziale onere a lungo termine delle malattie cardiovascolari croniche correlate al COVID-19, è di importanza clinica e di salute pubblica.

- Con un precedente evento ischemico acuto (STEMI e NSTEMACS)
- Con malattia arteriosa cronica/pregressa rivascolarizzazione miocardica
- Con alto rischio cardiovascolare globale
- Con diabete di tipo 1 e di tipo 2
- Con insufficienza cardiaca
- Con un precedente incidente cerebrovascolare
- Con precedente miocardite o pericardite
- Con malattia valvolare
- Con cardiomiopatie
- Con fibrillazione atriale/aritmie cardiache
- Cardiopatia congenita
- Ipertensione (grave o con danno d’organo)
- Malattia renale cronica (eGFR <60 ml/min)
- Malattia delle arterie periferiche

Tabella 1. Pazienti ad alto rischio cardiovascolare candidati a vaccino contro l’influenza stagionale [24].

Il vaccino ha rappresentato infatti lo strumento più efficace nella lotta alla diffusione del COVID-19, pertanto tutti i governi ovunque nel mondo ne hanno raccomandato l’immunizzazione. Attualmente in Italia oltre 50 milioni di italiani hanno ricevuto due dosi di vaccino ovvero l’84,39% della popolazione, e oltre il 68% della popolazione anche la terza dose, il 10% invece si è sottoposto alla quarta dose. Considerando solo gli over 12, rispetto alla platea individuata dal Commissario straordinario per l’emergenza COVID-19, la percentuale di persone protette almeno parzialmente è del 91,61% mentre il 90,40% è vaccinato [34]. Uno studio italiano ha recentemente stimato che la diffusione delle vaccinazioni per proteggere dal COVID-19 abbia prevenuto 52.115 decessi nel 2021, ovvero si siano verificati il 45,2% di decessi in meno di quanto previsto in assenza di immunizzazione. Inoltre, basandosi sui dati di un campione di 996 pazienti ricoverati con diagnosi di COVID-19 dal 2 marzo 2020 al 27 dicembre 2020 all’ospedale “Policlinico Tor Vergata” di Roma, sono stati anche calcolati i costi relativi alla cura dei casi di COVID-19. I costi dovuti ai ricoveri sono stati stimati utilizzando i gruppi correlati alla diagnosi (DRG) al momento della dimissione dei pazienti in base a età e sesso così come al consumo di risorse durante la loro degenza ospedaliera. Partendo quindi dai dati epidemiologici e di economia sanitaria, gli autori hanno stimato che grazie alle vaccinazioni, tra giugno e dicembre 2021 si sia verificata una riduzione complessiva di 2,4 milioni di ricoveri ospedalieri e di 259.000 ricoveri in terapia intensiva (74,9% e 71,3% in meno, rispettivamente). Inoltre, i ricoveri dovuti a COVID-19 nel 2020 hanno avuto un costo di 3,0 miliardi di euro in Italia ma, nel 2021, i vaccini avrebbero permesso una riduzione di circa il 36% dei costi complessivi [35]. Oltre a prevenire i casi di grave infezione da SARS-CoV-2, la vaccinazione per il COVID-19 è risultata associata con una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari; pertanto, il suo guadagno in termini economici potrebbe essere ancora maggiore [36, 37].

Uno studio condotto negli Stati Uniti ha misurato l’impatto che la popolazione non vaccinata ha avuto sul Sistema Sanitario statunitense sulla base del rapporto completo della Kaiser Family Foundation che ha stimato pari oltre 13,8 miliardi di dollari l’onere finanziario legato ai ricoveri prevenibili dei non vaccinati tra giugno e novembre 2021 [38]. In altre parole, il costo dei ricoveri prevenibili per COVID-19 tra i non vaccinati negli Stati Uniti è stato maggiore rispetto al costo stimato per l’eradicazione della poliomielite e morbillo in tutto il mondo [39]. Il vaccino contro il COVID-19 è quindi non solo efficace clinicamente e conveniente dal punto di vista economico, ma è anche risultato sicuro dal punto di vista cardiovascolare, infatti una revisione dei dati di sorveglianza dagli Stati Uniti, comprendente 10.162.227 individui ammissibili al vaccino, ha mostrato un minor rischio di eventi cardiovascolari dopo i vaccini a mRNA per COVID-19 rispetto all’infezione da SARS-CoV-2 [40].

BIBLIOGRAFIA

1. Ehreth J. The economics of vaccination from a global perspective: present and future. 2-3 December, 2004, Vaccines: all things considered, San Francisco, CA, USA. Expert Rev Vaccines. 2005;4(1):19-21.

2. Rémy V, Largeron N, Quilici S, Carroll S. The economic value of vaccination: why prevention is wealth. J Mark Access Health Policy. 2015;3. doi: 10.3402/jmahp.v3.29284. eCollection 2015.

3. Rüttimann RW. Vaccination and surveillance: Two basic tools for a final poliomyelitis eradication. Ann Acad Med Singap. 2023;52(1):1-2.

4. Persson U, Olofsson S, Althin R, Palmberg A, Dorange AC. Acceptance and application of a broad population health perspective when evaluating vaccine. Vaccine. 2022;40(24):3395-3401.

5. Largeron N, Lévy P, Wasem J, Bresse X. Role of vaccination in the sustainability of healthcare systems. J Mark Access Health Policy. 2015;3. doi: 10.3402/jmahp.v3.27043. eCollection 2015.

6. Rémy V, Zöllner Y, Heckmann U. Vaccination: the cornerstone of an efficient healthcare system. J Mark Access Health Policy. 2015;3. doi: 10.3402/jmahp.v3.27041. eCollection 2015.

7. Quilici S, Smith R, Signorelli C. Role of vaccination in economic growth. J Mark Access Health Policy. 2015;3. doi: 10.3402/jmahp.v3.27044. eCollection 2015.

8. Postma MJ, Carroll S, Brandão A. The societal role of lifelong vaccination. J Mark Access Health Policy. 2015;3. doi: 10.3402/jmahp.v3.26962. eCollection 2015.

9. Dirmesropian S, Wood JG, MacIntyre CR, Beutels P, Newall AT. Economic Evaluation of Vaccination Programmes in Older Adults and the Elderly: Important Issues and Challenges. Pharmacoeconomics. 2016;34(8):723-731.

10. Bonanni P, Picazo JJ, Rémy V. The intangible benefits of vaccination - what is the true economic value of vaccination? J Mark Access Health Policy. 2015;3. doi: 10.3402/jmahp.v3.26964. eCollection 2015.

11. de Gomensoro E, Del Giudice G, Doherty TM. Challenges in adult vaccination. Ann Med. 2018 May;50(3):181-192.

12. Wicker S, Maltezou HC. Vaccine-preventable diseases in Europe: where do we stand? Expert Rev Vaccines. 2014;13(8):979-987.

13. Saxenian H, Alkenbrack S, Freitas Attaran M, Barcarolo J, Brenzel L, Brooks A, et al. Sustainable financing for Immunization Agenda 2030. Vaccine. 2022;S0264-410X(22)01450-5. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.11.037.

14. Stenberg K, Hanssen O, Edejer TT, Bertram M, Brindley C, Meshreky A, et al. Financing transformative health systems towards achievement of the health Sustainable Development Goals: a model for projected resource needs in 67 low-income and middle-income countries. Lancet Glob Health. 2017;5(9):e875-e887.

15. Ruggeri M, Di Brino E, Cicchetti A. Estimating the fiscal impact of three vaccination strategies in Italy. Int J Technol Assess Health Care. 2020;36(2):133-138.

16. Hayward AC, Fragaszy EB, Birmingham A, Wang L, Copas A, Edmunds WJ, et al. Comparative community burden and severity of seasonal and pandemic influenza: results of the Flu Watch cohort study. Lancet Respir Med 2014;2(6):445-454.

17. GBD 2017 Influenza Collaborators. Mortality, morbidity, and hospitalizations due to influenza lower respiratory tract infections, 2017: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Respir Med 2019;7(1):69-89.

18. Preaud E, Durand L, Macabeo B, Farkas N, Sloesen B, Palache A, et al. Annual public health and economic benefits of seasonal influenza vaccination: a European estimate. BMC Public Health. 2014;14:813. doi: 10.1186/1471-2458-14-813.

19. Behrouzi B, Araujo Campoverde MV, Liang K, Talbot HK, Bogoch II, McGeer A, et al. Influenza vaccination to reduce cardiovascular morbidity and mortality in patients with COVID-19: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2020;76(15):1777-1794.

20. Corrales-Medina VF, Madjid M, Musher DM. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. Lancet Infect Dis. 2010;10(2):83-92.

21. Chow EJ, Rolfes MA, O’Halloran A, Anderson EJ, Bennett NM, Billing L, et al. Acute cardiovascular events associated with influenza in hospitalized adults: a cross-sectional study. Ann Intern Med. 2020;173(8):605-613.

22. Macias AE, McElhaney JE, Chaves SS, Nealon J, Nunes MC, Samson SI, et al. The disease burden of influenza beyond respiratory illness. Vaccine. 2021 Mar 15;39 Suppl 1:A6-A14. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.09.048.

23. Behrouzi B, Udell JA. Moving the Needle on Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure with Influenza Vaccination. Curr Atheroscler Rep. 2021;23(12):78. doi: 10.1007/s11883-021-00973-w.

24. Volpe M, Battistoni A. What if flu vaccination is the most responsible thing to do for cardiovascular health in the upcoming season? Eur Heart J Suppl. 2023 Feb 14;25(Suppl A):A1-A4.

25. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020;41:407-477.

26. Davis MM, Taubert K, Benin AL, Brown DW, Mensah GA, Baddour LM, et al. Influenza vaccination as secondary prevention for cardiovascular disease: a science advisory from the American heart association/ American college of cardiology. Circulation 2006;114:1549-1553.

27. <https://covid19.who.int>. Accessed 12 Feb 2023.

28. Boone R. COVID-19 surge forces health care rationing in parts of West [Internet]. AP News. 2021 September 16. Available from: <https://apnews.com/article/health-public-health-coronavirus-pandemic-idaho-a0729894b42afic3dadeccaffeabeaoc>.

29. Abelson R. Covid Overload: U.S. Hospitals Are Running Out of Beds for Patients [Internet]. New York Times. 2020 Apr 19. Available from: <https://www.nytimes.com/2020/11/27/health/covid-hospitals-overload.html>.

30. Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology. European Society of Cardiology guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 1– epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. Eur Heart J 2021;43:1033-1058.

31. Boehmer TK, Kompaniyets L, Lavery AM, Hsu J, Ko JY, Yusuf H, et al. Association between COVID-19 and myocarditis using hospital-based administrative data – United States, March 2020 January 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021;70:1228-1232.

32. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, Dixon S, Zaccardi F, Shankar-Hari M, et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. Nat Med 2022;28:410-422.

33. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. Nat Med 2022;28:583-590.

34. Italian Ministry of Health. COVID-19 Vaccination report. <https://www.governo.it/it/cscovid19/report-vaccini/>. Accessed 12 Feb 2023.

35. Clinical Drug Investigation (2022) 42:237-242.

36. Block JP, Boehmer TK, Forrest CB, Carton TW, Lee GM, Ajani UA, et al. Cardiac complications after SARS-CoV-2 infection and mRNA COVID-19 vaccination – PCORnet, United States, January 2021–January 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022;71:517-523.

37. Kim YE, Huh K, Park YJ, Peck KR, Jung J. Association between vaccination and acute myocardial infarction and ischemic stroke after COVID-19 infection. JAMA 2022;328:887-889.

38. Amin K, Cox C. Unvaccinated COVID-19 hospitalizations cost billions of dollars - Peterson-KFF Health System Tracker [Internet]. Peterson-KFF Health System Tracker. 2021 December 22. Available from: <https://www.healthsystemtracker.org/brief/unvaccinated-covid-patients-cost-the-u-s-health-system-billions-of-dollars/>.

39. Farrenkopf PM. The Cost of Ignoring Vaccines. Yale J Biol Med. 2022;95(2):265-269.

40. Klein NP, Lewis N, Goddard K, Fireman B, Zerbo O, Hanson KE, et al. Surveillance for adverse events after COVID-19 mRNA vaccination. JAMA 2021;326:1390-1399.

10. PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE

10.1 Il rischio cardiovascolare e le strategie di prevenzione cardiovascolare nelle donne

Elisa Lodi¹⁻², Maria Grazia Modena¹⁻²

¹ Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

² Centro P.A.S.C.I.A.

(Programma Assistenziale Scompenso cardiaco, Cardiopatie dell'Infanzia e A rischio) AOU Poli-clinico di Modena

Introduzione

Le donne vivono generalmente più a lungo degli uomini, nell'Unione Europea nel 2019, la speranza di vita alla nascita per le donne era di 84,0 anni e di 78,5 per gli uomini, una differenza di 5,5 anni [1]. Tuttavia, questa maggiore longevità non sempre corrisponde a un vantaggio. I dati epidemiologici documentano che a una più lunga aspettativa di vita non corrisponde una miglior qualità di vita. La donna rispetto all'uomo presenta una maggior prevalenza di malattia, manifesta più spesso sintomi, entra con maggior frequenza a contatto con gli operatori sanitari e consuma più farmaci. Quindi le donne vivono di più, ma non sempre bene. Nonostante questo, la medicina ha tradizionalmente avuto un'impostazione androcentrica e gran parte delle attuali conoscenze sulle malattie e sulla terapia sono derivate da studi condotti prevalentemente su soggetti di sesso maschile e poi traslate alle donne senza evidenze, con la presunzione che non esistano differenze. In realtà, la ricerca scientifica ha sempre più dimostrato che esistono innegabili diversità. Donne e uomini discordano in merito a una pluralità di fattori ormonali, immunitari, metabolici (definiti dal sesso) oltre che comportamentali, sociali ed educativi (definiti dal genere), che possono condizionare quadri clinici diversi nonché diversa risposta ad alcuni farmaci. Inoltre, probabilmente in conseguenza del principale ruolo sociale per secoli attribuito alla donna di madre e caregiver, per molto tempo la salute della donna è stata identificata come l'assenza di malattie a livello dell'apparato riproduttivo e del seno, configurando quella che è stata definita "sindrome del bikini". In realtà, sia per gli uomini sia per le donne le malattie cardiovascolari (MCV) rappresentano la principale causa di morte e disabilità nelle società occidentali [2], oltre che la prima fonte di spesa sanitaria in tutti i Paesi europei, Italia compresa. Se è pur vero che donne e uomini possono ammalarsi delle stesse malattie, esistono differenze di genere nelle loro varie manifestazioni. In merito alle MCV, gli uomini hanno un rischio maggiore di incorrere in una coronaropatia, soprattutto in giovane età. Le donne, d'altra parte, hanno una propensione simile o maggiore per lo sviluppo di ictus e scompenso cardiaco, che tendono comunque a comparire in età avanzata [3], con circa 7-10 anni di ritardo rispetto all'uomo, quando sono più anziane e fragili e con più comorbidità che possono

condizionarne le strategie di intervento diagnostico e terapeutico.

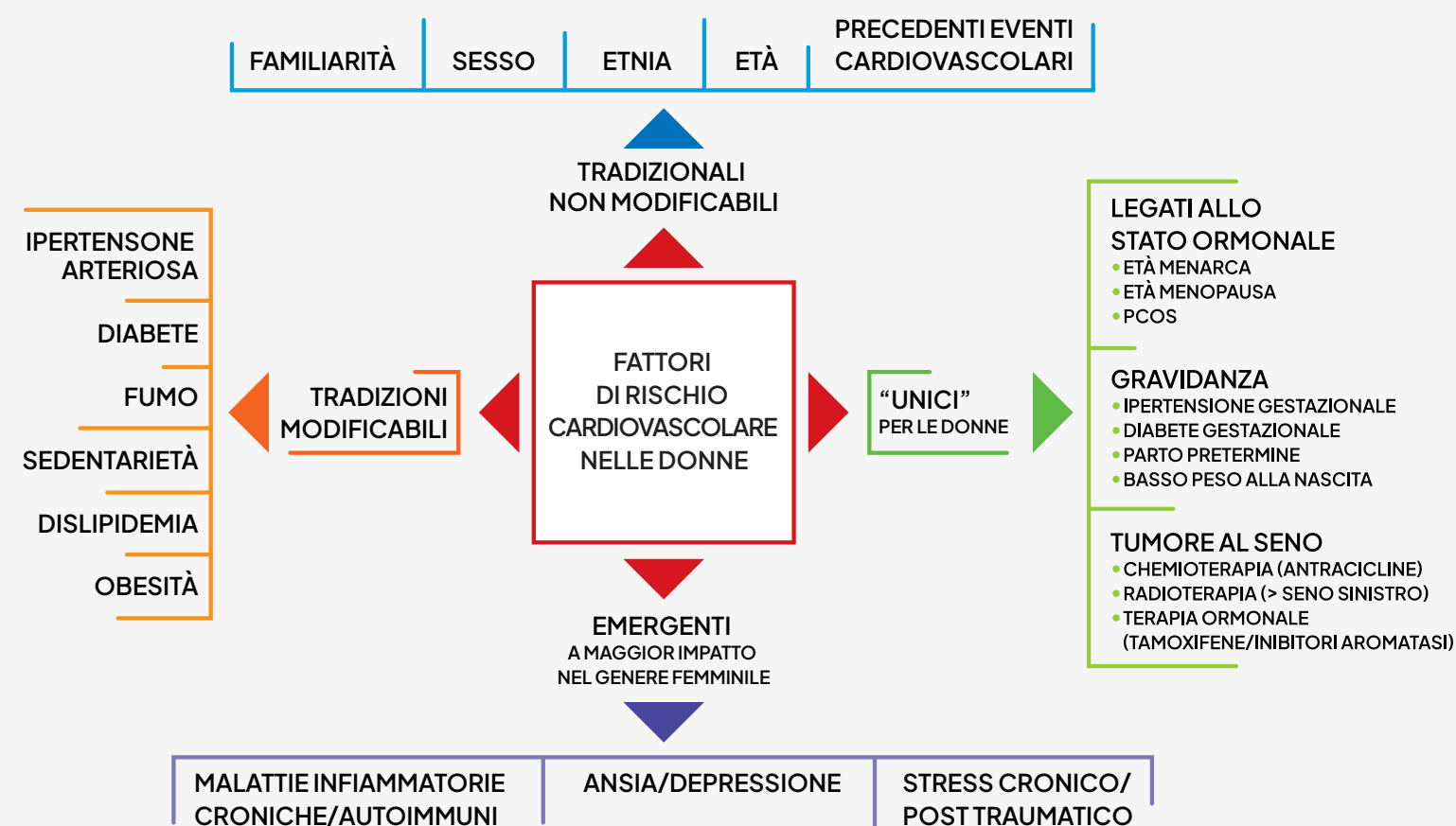
Dato confortante è che gran parte delle MCV potrebbe essere prevenuta, attraverso adeguati interventi di prevenzione, primaria e secondaria, con ovvi vantaggi individuali, sociali e di sostenibilità del Sistema Sanitario. Al fine di attuare opportune strategie preventive risulta essenziale conoscere quali sono i fattori di rischio cardiovascolare (FRCV) su cui intervenire. E anche in questo contesto, la medicina di genere trova espressione. Infatti, uomini e donne presentano tipicità per quanto riguarda la suscettibilità allo sviluppo di MCV. Oltre a condividere i FRCV tradizionali, le donne sono esposte a FRCV emergenti predominanti nel sesso femminile ed emergenti "unici" per le donne [4].

La valutazione e l'analisi genere-specifica del rischio cardiovascolare risulta quindi un passo fondamentale nella lotta alle MCV. Nonostante i continui progressi degli interventi diagnostici e terapeutici in campo cardiovascolare, la lotta alle MCV non sarà mai veramente vincente in assenza di adeguate strategie preventive.

Il rischio cardiovascolare nelle donne

I FRCV nelle donne possono essere schematicamente suddivisi in tre categorie. Vi sono i FRCV tradizionali (I), i FRCV "emergenti" predominanti nel sesso femminile (II) e i FRCV "unici" per il sesso femminile (III) (Figura 1) [5].

Figura 1. I FRCV nelle donne. Da rif. [5]



I) I FRCV tradizionali risultano i principali determinanti della salute sia nel sesso maschile sia nel sesso femminile. Essi possono essere a loro volta suddivisi in non modificabili e modificabili.

Ia) I FRCV non modificabili comprendono l'età, l'etnia, il sesso, la familiarità e una storia anamnestica di precedente MCV. Questi fattori non sono suscettibili di una possibile correzione tramite misure preventive o interventi farmacologici, tuttavia, risulta necessario conoscerli e identificarli per eseguire una corretta stratificazione del rischio cardiovascolare del soggetto.

Ib) La seconda sottocategoria è quella dei FRCV tradizionali modificabili, su cui l'ambiente e lo stile di vita possono influire direttamente, in senso sia positivo sia negativo, e che sono dunque passibili di correzione, parziale o completa. Questi comprendono l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, la dislipidemia, il fumo, la sedentarietà, l'obesità, l'eccessivo consumo di alcolici. Questi FRCV coinvolgono entrambi i sessi, tuttavia, la ricerca scientifica ha dimostrato che alcuni di questi sarebbero ancora più pericolosi nelle donne rispetto che all'uomo. In particolare, l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito e il fumo di sigaretta sembrerebbero comportare un rischio ancora maggiore nelle donne a parità di esposizione rispetto ai coetanei di sesso maschile [6,7]. Le donne diabetiche sembrano presentare un rischio cardiovascolare maggiore rispetto ai coetanei diabetici maschi, e addirittura pari a quello di donne che già hanno avuto un precedente evento cardiovascolare. Per quanto riguarda il fumo, alla donna sembra sufficiente fumare un terzo delle sigarette per essere esposta allo stesso livello di rischio dell'uomo. Questo non significa che questi FRCV non debbano essere ricercati e corretti nell'uomo, ma che nella donna, ancor più che nell'uomo, debbano essere prevenuti e trattati qualora presenti, in quanto ancora più pericolosi per la salute cardiovascolare di quest'ultima.

II) Oltre ai suddetti FRCV tradizionali, la donna è esposta a una quota aggiuntiva di rischio per il proprio sistema cardiovascolare collegata a FRCV "emergenti" che hanno dimostrato essere predominanti e aver maggior impatto nel sesso femminile. Tra questi rientrano le malattie infiammatorie croniche/autoimmuni, condizioni predominanti nel sesso femminile, probabilmente in virtù del ruolo immunostimolante esercitato dagli estrogeni. Lo stato di infiammazione sistemica che le accompagna sembrerebbe essere responsabile di processi aterosclerotici più precoci e accelerati [8,9]. In questa categoria rientrano anche i disturbi del tono dell'umore (depressione, ansia, disturbo post-traumatico, ecc.) che sembrerebbero responsabili di un aumentato rischio cardiovascolare sia mediante meccanismi indiretti, essendo i soggetti affetti più propensi a tenere comportamenti meno salutari, ma anche attraverso meccanismi diretti [10,11]. Attraverso una riduzione del tono vagale e un concomitante aumento delle catecolamine, queste condizioni sarebbero in grado di provocare uno stato di attivazione piastrinica, vasocostrizione, ipertensione arteriosa e un maggior rischio di aritmie ventricolari e, quindi, nel complesso un maggior rischio di eventi cardiovascolari.

III) Vi sono poi dei FRCV "unici" e specifici della donna. Alcuni di questi sono legati allo stato ormonale della donna, definiti "ginecardiologici" (IIIa). La vita della donna è suddivisa in diverse fasi scandite da cambiamenti nell'assetto ormonale. L'età del menarca può influenzare il futuro profilo di rischio cardiovascolare della donna. In particolare, un menarca sia precoce (<10 anni) sia tardivo (>17 anni) sembrerebbero essere associati a un rischio cardiovascolare rispettivamente del 27% e 23% maggiore rispetto a menarca a 13 anni [12]. Anche la menopausa precoce, con una cessazione del ciclo mestruale a un'età <45 anni, e la conseguente cessazione della produzione ovarica di estrogeni, è associata a un

maggior rischio di eventi cardiovascolari e a una maggiore mortalità [13,14]. Un'altra condizione associata a un aumentato rischio per il sistema cardiovascolare è la Sindrome dell'Ovaio Policistico, definita da uno stato di iperandrogenismo, che oltre a comportare disordini della funzionalità riproduttiva può associarsi a un assetto metabolicamente sfavorevole. Le donne fra i 30 e i 40 anni che ne soffrono hanno un rischio cardiovascolare più alto del 19% rispetto alle coetanee che non hanno disturbi ovarici, essendo più soggette a sovrappeso/obesità, ipertensione, diabete, dislipidemia e quindi sindrome metabolica [15,16].

Tra i fattori genere-specifici vi sono eventi legati alla gravidanza, e in particolare ad alcune possibili complicanze gravidiche, che possono fungere da elemento predittivo della salute cardiovascolare della donna negli anni successivi al parto [4]. Aborto spontaneo, parto pretermine (prima delle 37 settimane di gestazione), ipertensione gestazionale, pre-eclampsia ed eclampsia e diabete gestazionale sembrano essere eventi premonitori di un successivo maggior rischio di malattie cardiovascolari nelle donne affette. Non solo, i figli di madre con pre-eclampsia hanno un rischio aumentato di sviluppare ipertensione arteriosa e i figli nati da madri con diabete gestazionale hanno a loro volta un rischio maggiore di andare incontro a intolleranza glucidica, e dovrebbero quindi essere monitorati mediante periodico screening glicemico e pressorio.

Non bisogna poi dimenticare il tumore al seno. La patologia neoplastica e le MCV sono entità fortemente correlate, già a partire dai fattori di rischio [17]. Anche dal punto di vista dello screening vi sono elementi associativi importanti, in particolare, il rilievo di calcificazioni arteriose mammarie alla mammografia, seppur non rivesta importanza dal punto di vista oncologico (a differenza delle calcificazioni parenchimali), può fungere da importante strumento di stratificazione del rischio cardiovascolare della paziente, senza necessità di costi o esposizione a radiazioni aggiuntive [18,19]. Vi sono infatti crescenti evidenze che correlano il grado e l'estensione delle calcificazioni arteriose mammarie con l'entità delle calcificazioni delle arterie coronariche alla TAC coronarica. Inoltre, alcune delle terapie per la cura del tumore della mammella possono avere effetti cardiotossici [20,21]. Tra i chemioterapici, le antracicline presentano cardiotossicità causando un danno miocardico irreversibile per un meccanismo che stimola la produzione di radicali liberi. La cardiotossicità potenziale delle antracicline è aumentata con l'associazione degli anticorpi monoclonali quali il trastuzumab. La radioterapia per carcinoma della mammella spesso comporta l'esposizione accidentale del cuore alle radiazioni ionizzanti (soprattutto per i tumori della mammella sinistra), aumentando il rischio di cardiopatia che comincia alcuni anni dopo l'esposizione e continua per almeno 20 anni. Il tasso di eventi coronarici maggiori aumenta del 7,4% per ogni aumento di 1 Gy della dose di radiazione e questo rischio è ancora più alto nelle donne con uno o più FRCV pre-esistenti [22].

Il controllo dei fattori di rischio cardiovascolare nelle donne

Le MCV continua a raffigurare in Europa la prima causa di mortalità (47% per le donne e 39% per gli uomini) [2] nonostante l'evidenza della loro larga prevedibilità e gli sforzi introdotti per garantire un ottimale controllo dei FRCV, soprattutto nell'ambito della prevenzione secondaria. La prevenzione cardiovascolare è oggi giorno prevalentemente non genere-specifica e basata sul controllo dei FRCV tradizionali, mentre è trascurata la parte dei FRCV emergenti e unici per le donne. Oltretutto, l'analisi

dei dati epidemiologici evidenzia che il raggiungimento dei target dei FRCV è ancora minore nella popolazione femminile. La recente survey dell'ESC (European Society of Cardiology) EUROASPIRE V [23], che ha coinvolto 8261 pazienti, di cui il 25,8% donne, in merito al controllo dei FRCV ha evidenziato che le donne presentavano una tendenza significativamente più bassa a raggiungere i livelli raccomandati di attività fisica rispetto agli uomini, erano meno frequentemente non obese, raggiungevano meno frequentemente i valori target di colesterolo LDL e seguivano in misura minore terapie ipolipemizzanti, inoltre, le donne diabetiche hanno mostrato un andamento peggiore con valori di HbA_{1c}. Non sono state invece riscontrate differenze significative nel controllo dei valori pressori, anche se le donne facevano un maggiore uso di farmaci antipertensivi. Quindi, le donne presentano un peggior controllo dei FRCV in prevenzione secondaria, rispetto agli uomini, confermando quanto già emerso in studi antecedenti [24].

Sono diversi i fattori che potrebbero spiegare questo gender-gap [25-27] (Figura 2).

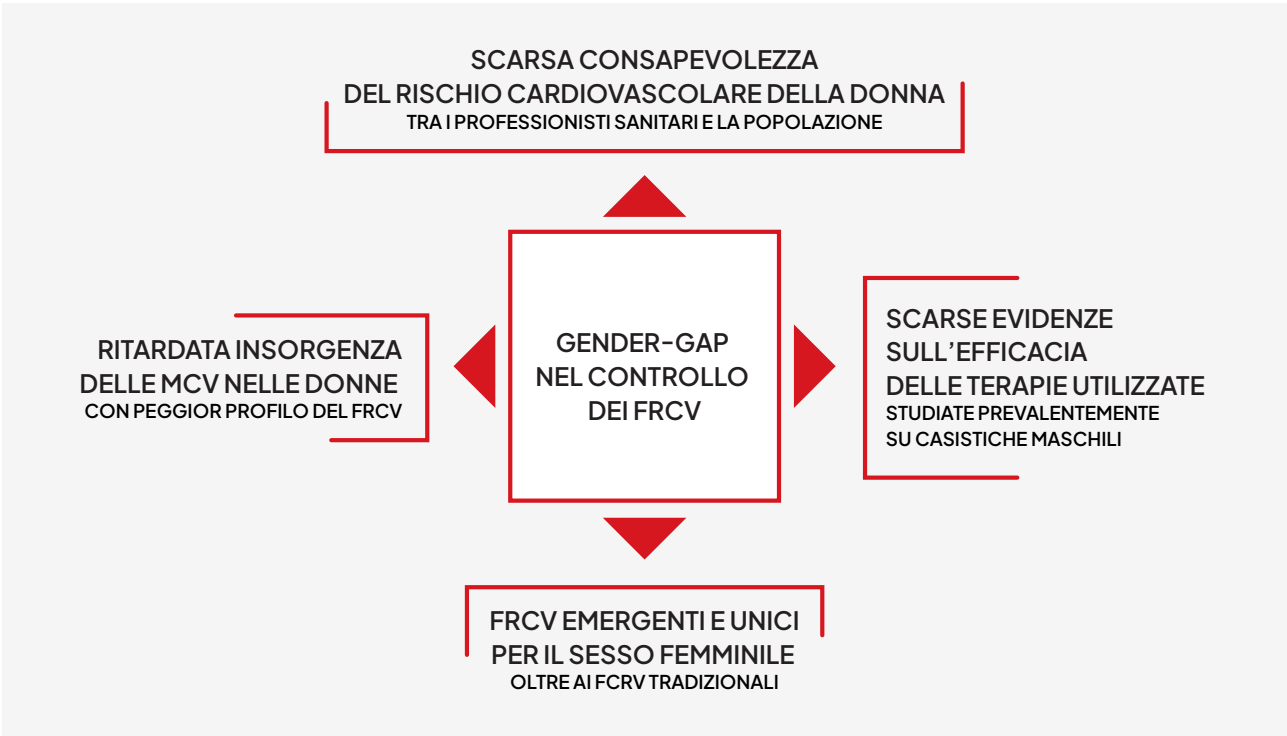


Figura 2. Possibili cause del gender-gap nel controllo di rischio dei FRCV in prevenzione secondaria. Da rif. [26]

Innanzitutto, l'insorgenza ritardata nelle donne delle MCV può condizionare il fatto che le donne potrebbero presentare al momento del primo evento cardiovascolare un profilo di rischio più elevato e complesso con un peggior profilo dei FRCV che richiede un maggior sforzo per il raggiungimento dei target. Inoltre, le donne tendono a essere meno informate e avere meno consapevolezza riguardo al proprio rischio di MCV, prestandone dunque minor attenzione in termini di prevenzione. In questo contesto, particolare importanza deve essere rivolta alle campagne educazionali riguardo le caratteristiche della MCV nel sesso femminile per anticiparne la diagnosi e migliorarne la prevenzione. Non solo, come precedentemente illustrato, le donne sono più frequentemente soggette a fattori di rischio

non tradizionali, che possono peggiorarne il profilo di rischio cardiovascolare. Non va poi dimenticato il fatto che gran parte dei farmaci utilizzati nel trattamento delle MCV sono stati studiati prevalentemente su soggetti di sesso maschile, mentre sono molto più limitate le evidenze in merito alla loro efficacia nella popolazione femminile, questo potrebbe condizionare una differenza di trattamento ottimale offerto, in termini di dosaggio e selezione del principio attivo.

Conclusioni

La donna vive più a lungo rispetto all'uomo, ma con maggior comorbidità che ne condizionano la qualità della vita. Inoltre, ogni anno muoiono molte più donne per MCV che per tutti i tumori, ivi incluso seno e ovaie. Nonostante questo, le MCV nelle donne e la loro prevenzione continuano a essere troppo spesso misconosciute e trascurate, con conseguenze cliniche, sociali ed economiche ormai difficilmente sostenibili e giustificabili. La stratificazione del rischio cardiovascolare delle donne non può ignorare l'esistenza di FRCV genere-specifici così come il diverso impatto nei due sessi dei FRCV tradizionalmente considerati. Molti dei fattori di rischio cardiovascolare sono modificabili, e proprio andando a correggere questi è possibile prevenire fino all'80% delle MCV. Sicuramente, il primo passo, fondamentale, per un'efficace prevenzione delle MCV della donna è quello di renderla consapevole di esserne a rischio, proprio come l'uomo. I miglioramenti nell'ambito del tumore al seno sono un esempio concreto di come la percezione del rischio da parte delle donne sia stato il motore di una prevenzione vincente.

Occorrono maggiori conoscenze, più sensibilità e mirati programmi di prevenzione per rendere la vita delle donne età di serenità piuttosto che era di malattie e di invalidità, assicurando al contempo la sostenibilità del Sistema Sanitario.

BIBLIOGRAFIA

1. <https://www.istat.it/demografiadelleuropa/bloc-2c.html>.
2. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, et al.; European Society of Cardiology. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. Eur Heart J. 2020;41(1):12-85. doi: 10.1093/eurheartj/ehz859. Erratum in: Eur Heart J. 2020;41(47):4507.
3. Leening MJ, Ferket BS, Steyerberg EW, Kavousi M, Deckers JW, Nieboer D, et al. Sex differences in lifetime risk and first manifestation of cardiovascular disease: prospective population-based cohort study. BMJ. 2014;349:g5992. doi: 10.1136/bmj.g5992. PMID: 25403476.
4. Lodi E, Stefani O, Reggiani L, Carollo A, Martinotti V, Modena MG. Gender differences in cardiovascular risk factors. Ital J Gender-Specific Med 2020;6(3):118-125.
5. Battistoni A, Gallo G, Aragona CO, Barchiesi F, Basolo A, Bellone S, et al; Prevention Italy 2021 – An update of the 2018 Consensus document and recommendations for the prevention of cardiovascular disease in Italy. G Ital Cardiol (Rome). 2021;22(5):1-105. Italian. doi: 10.1714/3605.35841.
6. Millett ERC, Peters SAE, Woodward M. Sex differences in risk factors for myocardial infarction: cohort study of UK Biobank participants. BMJ. 2018;363:k4247. doi: 10.1136/bmj.k4247.
7. Lodi E, Carollo A, Martinotti V, Modena MG. Hypertension and Pharmacological Therapy in Women. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2018;25(2):147-150.
8. Durante A, Bronzato S. The increased cardiovascular risk in patients affected by autoimmune diseases: review of the various manifestations. J Clin Med Res. 2015;7(6):379-384.
9. Abou-Raya S, Abou-Raya A, Naim A, Abuelkheir H. Chronic inflammatory autoimmune disorders and atherosclerosis. Ann N Y Acad Sci. 2007;1107:56-67.
10. Ndrepepa G. Psychological distress and mortality in stable coronary heart disease: persistence of high distress means increased risk. Heart. 2017;103(23):1840-1841.
11. Stewart RAH, North FM, West TM, Sharples KJ, Simes RJ, Colquhoun DM, et al. Depression and cardiovascular morbidity and mortality: cause or consequence? Eur Heart J. 2003;24(22):2027-2037.

12. Canoy D, Beral V, Balkwill A, Wright FL, Kroll ME, Reeves GK, et al. Age at menarche and risks of coronary heart and other vascular diseases in a large UK cohort. *Circulation*. 2015;131(3):237-244.

13. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JS, Fauser BC, Chowdhury R, et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2016;1(7):767-776.

14. Sciomer S, De Carlo C, Moscucci F, Maffei S. Age at menopause: a fundamental data of interest to acquire in female patients' anamnesis. *Int J Cardiol*. 2016;215:358-359.

15. Cho LW, Randeva HS, Atkin SL. Cardiometabolic aspects of polycystic ovarian syndrome. *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3(1):55-63.

16. Scicchitano P, Dentamaro I, Carbonara R, Bulzis G, Dacchille A, Caputo P, et al. Cardiovascular risk in women with PCOS. *Int J Endocrinol Metab*. 2012;10(4):611-618.

17. Mehta LS, Watson KE, Barac A, Beckie TM, Bittner V, Cruz-Flores S, et al.; American Heart Association Cardiovascular Disease in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(8):e30-e66. doi: 10.1161/CIR.0000000000000556. Epub 2018 Feb 1. Erratum in: *Circulation*. 2019 Aug 27;140(9):e543. PMID: 29437116; PMCID: PMC6722327.

18. Quan Bui, Lori Daniels. A Review of the role of breast arterial calcification for cardiovascular risk stratification in women. *Circulation*. 2019;139(8):1094-101.

19. Margolies L, Salvatore M, Hecht HS, Kotkin S, Yip R, Baber U, et al. Digital mammography and screening for coronary artery disease. *JACC Cardiovasc imaging*. 2016;9(4):350-360.

20. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM; ESC

Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Sep 21;37(36):2768-2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211. Erratum in: *Eur Heart J*. 2016 Dec 24. PMID: 27567406.

21. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. The task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2017;19(1):9-42.

22. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(11):987-998.

23. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D, et al.; EUROASPIRE Investigators. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:824-835.

24. De Smedt D, De Bacquer D, De Sutter J, Dallongeville J, Gevaert S, De Backer G, et al. The gender gap in risk factor control: effects of age and education on the control of cardiovascular risk factors in male and female coronary patients. The EUROASPIRE IV study by the European Society of Cardiology. *Int J Cardiol* 2016;209:284-290.

25. Vynckier P, Ferrannini G, Rydén L, Jankowski P, De Backer T, Gevaert S, et al.; EUROASPIRE V Investigators group. Gender gap in risk factor control of coronary patients far from closing: results from the European Society of Cardiology EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(2):344-351.

26. Lodi E, Reggiani L, Modena MG. Gender Gap in Risk Factor Control of Coronary Patients: impossible to close? *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(2):340-343.

27. Modena MG, Lodi E. The occurrence of drug-induced side effects in women and men with arterial hypertension and comorbidities. *Kardiol Pol*. 2022;80(11):1068-1069.

10.2 “Il contributo degli interventi di prevenzione cardiovascolare alla sostenibilità del Sistema Sanitario in Italia” – interventi specifici per età

Francesco Perone

*Unità di Riabilitazione Cardiologica, Clinica Riabilitativa “Villa delle Magnolie”
Castel Morrone (CE)*

Età adulta

Gli interventi di prevenzione cardiovascolare rivolti all'età adulta rappresentano un punto cardine nel favorire la sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale.

È ormai noto che la riduzione delle nascite e l'allungamento dell'aspettativa di vita stiano determinando un “invecchiamento” del nostro Paese. Si stima che nel 2050 gli ultrasessantacinquenni saranno ben il 35% della popolazione italiana [1]. Il costo per l'assistenza verso questa fetta di popolazione potrebbe non essere più garantito; si rendono quindi necessari interventi specifici e concreti a sostegno. D'altronde, la crisi globale ha contribuito ad aggravare ulteriormente lo stato di salute del nostro Paese, accentuando le disuguaglianze nell'accesso alle cure sanitarie. In aggiunta, le notevoli restrizioni finanziarie, tecnologiche e strutturali attuate nei confronti del Sistema Sanitario Nazionale hanno avuto un risvolto negativo sul funzionamento dei servizi a sostegno del cittadino [2].

L'invecchiamento della popolazione porta con sé l'aumento della prevalenza delle patologie croniche, nonché un aumento dei costi di gestione delle stesse. Queste costituiscono sicuramente il principale snodo su cui agire. Secondo l'Institute for Health Metrics and Evaluation [3] le patologie croniche non trasmissibili sono responsabili della maggior parte della spesa sanitaria. Per malattie croniche non trasmissibili intendiamo le patologie cardiovascolari, i tumori, le malattie neurodegenerative, il diabete mellito, le malattie respiratorie croniche e le patologie muscoloscheletriche. Tra queste, le malattie cardiovascolari rappresentano la causa principale di morte in Europa e si stima che nel 2030, 25 milioni di persone moriranno per questo tipo di patologie.

Un ulteriore fattore aggravante risiede nella presenza di comorbidità in pazienti con patologia cronica. È stato evidenziato che il numero di pluripatologia aumenti con l'età. Difatti, il 50% della popolazione anziana risulta essere affetto da 2 o più patologie croniche.

L'aumentato tasso di obesità nella popolazione mondiale, inoltre, risulta essere un fattore prognosticamente sfavorevole, in quanto si associa allo sviluppo di patologie croniche come malattie cardiovascolari, tumori e diabete mellito.

Le patologie croniche pesano sul nostro Sistema Sanitario, ma hanno l'importante vantaggio di essere in gran parte prevenibili.

L'intervento principale di prevenzione cardiovascolare da attuare è rappresentato dalla promozione del cambiamento di stile di vita nella popolazione generale. Uno stile di vita sano è in grado di prevenire l'insorgenza futura di patologie cardiovascolari, nonché la loro cronicizzazione nella popolazione adulto/anziana. Un corretto stile di vita oggi permetterebbe di ridurre il numero di persone

malate da assistere domani. Un ulteriore risvolto positivo sarebbe rappresentato dalla riduzione della disabilità e della morte prematura, con conseguente abbattimento della spesa sanitaria. Per questo tale intervento mostra risvolti positivi non solo nel lungo, ma anche nel breve termine.

L'Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico, però, documenta come solo il 3% della spesa sanitaria venga investito in programmi per la prevenzione. È necessaria una riorganizzazione del nostro sistema finalizzata alla prevenzione, con conseguente riduzione del tasso di mortalità per malattie croniche. Purtroppo in Europa, ad oggi, muoiono per tale motivo ben 9 persone su 10 [4,5]. Gli investimenti economici andrebbero dirottati verso politiche di promozione della prevenzione cardiovascolare mirate e personalizzate. Dovrebbero essere intrapresi programmi nazionali, come “Guadagnare Salute” [6], approvato con il Decreto del Presidente del Consiglio dei ministri il 4 maggio 2007, il quale promuove la salute agendo sui principali fattori di rischio delle malattie croniche quali fumo, alcol, alimentazione errata e inattività fisica.

Le campagne informative hanno la forza di promuovere comportamenti adeguati e modificare potenziali abitudini nocive del cittadino. L'obiettivo consiste nel dirottare le abitudini errate verso comportamenti salutari con interventi che possono coinvolgere trasversalmente anche i governi. Le istituzioni potrebbero intervenire creando collaborazioni con la scuola e gli enti riguardanti il mondo ambientale, agricolo e sociale. L'approccio globale e il coinvolgimento intersettoriale permetterebbero di dare una maggiore forza alla promozione dei comportamenti salutari e alla prevenzione cardiovascolare.

Inoltre, le strutture sanitarie esistenti dovrebbero essere rimodulate come Centri per educare i cittadini a vivere in modo sano la loro quotidianità. Potrebbero essere considerati incentivi per chi mette in pratica tali consigli. Andrebbe, in aggiunta, garantita un'appropriata assistenza domiciliare al fine di ridurre la spesa per i ricoveri ospedalieri inappropriati.

Le campagne di promozione della salute devono aiutare il cittadino ad avere una corretta conoscenza della propria salute per preservarla e migliorarla. Gli interventi di prevenzione possono muoversi anche attraverso iniziative di screening e consulenza nell'individuazione del rischio cardiovascolare del singolo e nell'adozione di conseguenti interventi preventivi. Campagne svolte nelle piazze delle città italiane possono incentivare l'informazione e porre la persona al centro della propria salute.

La promozione della salute, in linea con la Carta di Ottawa approvata nel corso della “Prima Conferenza Internazionale sulla Promozione della Salute” (1986) [7], deve raggiungere obiettivi fondamentali come: costruire una politica pubblica per la tutela della salute, creare ambienti favorevoli, rafforzare l'azione della comunità, sviluppare le capacità personali e riorientare i servizi sanitari. Lo sforzo deve essere attuato anche per ridurre la disuguaglianza nell'istruzione e per aumentare la conoscenza da parte dei cittadini della propria salute. Gli individui devono sentirsi parte di una collettività che sceglie in modo coscienzioso di seguire comportamenti positivi verso la prevenzione.

La salute e il benessere hanno risvolti favorevoli anche a livello sociale, poiché favoriscono lo sviluppo della produttività e dell'attività lavorativa. In questo senso, le azioni di prevenzione cardiovascolare possono avere un impatto positivo sull'età adulta favorendone lo stato di benessere e la riduzione delle malattie croniche.

Tali campagne non dovrebbero essere condotte solo dal personale sanitario, ma dovrebbero essere realizzate in maniera multidisciplinare. Il governo, la scuola, le associazioni, le comunità e i sindacati possono promuovere la prevenzione cardiovascolare con interventi concreti informativi e di consulenza. Attuando questa strategia, da un lato si riuscirebbe a ridurre la spesa del Sistema Sanitario Nazionale e dall'altro si potrebbero utilizzare nuovi fondi per garantire un'assistenza efficiente e di eccellenza. L'obiettivo da raggiungere è quello di uno “active and healthy aging” per la nostra popolazione con la riduzione significativa di persone da curare in età avanzata. La costosa e tardiva cura dei cittadini risulta essere la strategia errata che grava in modo significativo sul Sistema Sanitario Nazionale. La prevenzione verso i fattori di rischio cardiovascolari rende il sistema più sostenibile riducendo anche la mortalità e la disabilità legate alle future patologie. Contrastare l'esposizione ai fattori di rischio cardiovascolari sin dall'età giovanile rappresenta l'azione vincente da intraprendere [8]. L'attenzione deve necessariamente essere spostata dalla cura alla prevenzione delle malattie.

BIBLIOGRAFIA

1. V. Atella, E. Borgonovi, C. Collicelli, J. Kopinska, F. Lecci e F. Maietta (2014), La prevenzione come elemento per la sostenibilità del SSN, Fondazione Farmafactoring, Quaderni di Ricerca.

2. DOC. XVII, N. 13 - SENATO DELLA REPUBBLICA. Link website: <https://www.senato.it/service/PDF/PDFServer/BGT/1066489.pdf>.

3. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2014; 384:766-781.

4. The Economist Intelligence Unit Limited. Never too early: tackling chronic diseases to extend health life years. 2012.

5. European Commission. Together for Health: A Strategic Approach for the EU 2008-2013. White paper COM, 2007, 630 final.

6. “Guadagnare salute. Rendere facili le scelte salutari”. Link website: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_605_allegato.pdf.

7. Ottawa Charter for Health Promotion, 1986. Link website: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/129532/Ottawa_Charter.pdf.

8. “Prevenzione delle malattie cardiovascolari lungo il corso della vita”, prodotto dai lavori dell'Alleanza Italiana per le Malattie Cardio-Cerebrovascolari. Link website: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3128_allegato.pdf.

10.3 “Il contributo degli interventi di prevenzione cardiovascolare alla sostenibilità del Sistema Sanitario in Italia” – interventi specifici per età evolutiva

Simonetta Bellone¹⁻², Roberta Ricotti²

¹ *Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale*

² *Divisione di Pediatria, AOU Maggiore della Carità, Novara*

“Assicurare la salute e il benessere per tutti e per tutte le età” costituisce il punto di partenza nonché l’Obiettivo di sviluppo sostenibile n. 3 delle Nazioni Unite, secondo cui è fondamentale proteggere il nostro pianeta per garantire la prosperità globale, promuovendo una vita sana e uno sviluppo socio-economico basato sull’utilizzo sostenibile delle risorse ambientali. A tal proposito, salute, benessere e sostenibilità risultano strettamente interconnessi. Ad oggi l’Istituto Superiore di Sanità è pertanto impegnato nel raggiungimento dell’obiettivo per il 2030 ovvero nella riduzione di un terzo della mortalità prematura per cause ambientali, favorendo la prevenzione primaria, in un’ottica di sostenibilità ambientale e di economia circolare [1]. La sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) si configura anche quale investimento che rientra tra i programmi finanziati con il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza secondo la visione olistica “One Health”, ossia un modello sanitario basato sull’integrazione di discipline diverse, che a sua volta si fonda sul riconoscimento che la salute umana, la salute animale e la salute dell’ecosistema siano indissolubilmente legate [1,2].

Certamente, tra le strategie nazionali promosse dal Ministero della Salute, si colloca l’allattamento materno come “misura di salute pubblica” in quanto costituisce una scelta sana e sostenibile [3]. Non è un caso che lo slogan della SAM (Settimana dell’Allattamento Materno 2020) promosso dal WABA (World Alliance for Breastfeeding Action) sia stato proprio “L’allattamento si prende cura del pianeta” per dare risalto all’impatto ambientale, evidenziando l’urgenza di azioni volte a consolidare, diffondere e radicare questa pratica così salutare per tutti. Allattare infatti è un atto ecosostenibile, ecologico, economico, equo e solidale [4]. L’allattamento rappresenta, inoltre, uno dei migliori investimenti ai fini della tutela della salute individuale e collettiva. Esso fornisce una considerevole protezione della salute comportando, oltre che un guadagno in termini di salute per i singoli individui, anche un vantaggio da un punto di vista economico per il contenimento della spesa sanitaria grazie ai benefici sulla diade mamma e bambino. Nelle madri, infatti, riduce il rischio di sviluppare tumore ovarico [5,6] e mammario [6,7], nonché il rischio di diabete mellito di tipo 2 [6]. Nei bambini riduce il rischio di malattie infettive, l’incidenza e la gravità degli episodi diarroici [8], e previene la carie e le malocclusioni dentali [9]. È stato, inoltre, ampiamente dimostrato da numerosi studi, tra cui il più autorevole, quello condotto da Baker et al. [10], che l’allattamento materno esclusivo fino ai 6 mesi e protratto fino ai 12 mesi di vita è protettivo nei confronti di sovrappeso e obesità e riduce il rischio di sviluppo di diabete mellito e malattie cardiovascolari in età adulta. Ciò dipende dalle proprietà nutrizionali intrinseche del latte materno nonché dalla sua naturale modulazione sul senso di sazietà del bambino. L’allattamento materno rappresenta dunque la prima occasione che i genitori hanno a disposizione per avviare e promuovere una corretta educazione

alimentare ai propri figli consentendo loro di imparare a riconoscere e assecondare la vera necessità di cibo all’interno delle sue “richieste”. L’importanza dell’allattamento materno trova anche spazio nel contesto delle 10 mosse della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS) nella prevenzione dell’obesità in età pediatrica [11].

“La comunicazione è la prima forma di prevenzione” [12] e il pediatra è la figura più indicata per svolgere questo delicatissimo compito accrescendo il livello di consapevolezza delle famiglie e di chi è a contatto con i bambini e gli adolescenti. In particolare, è attraverso i Bilanci di Salute (BdS) che il pediatra esercita un fondamentale ruolo di promozione della salute. All’interno del SSN, i BdS costituiscono infatti una preziosa occasione di monitoraggio del benessere della popolazione pediatrica e forniscono momenti utili di dialogo con i genitori. Tra gli strumenti pratici da mettere a disposizione dei genitori durante tali incontri, la Guida “Allarme Obesità – combattiamola in 10 mosse” che chiarisce l’importanza delle 10 azioni strategiche per la prevenzione precoce [11]. Le 10 azioni preventive, atte a contrastare lo sviluppo di obesità e diabete mellito prevedono: 1) l’allattamento al seno materno almeno fino ai 6 mesi di vita; 2) l’introduzione di cibi complementari dopo i 6 mesi di vita; 3) un apporto proteico controllato (in particolare nei primi 2 anni di età); 4) evitare bevande caloriche (succhi di frutta, soft drinks, tè zuccherato); 5) sospendere l’uso del biberon entro i 24 mesi di vita; 6) evitare l’uso del passeggino dopo i 3 anni, favorendo il raggiungimento a piedi dei luoghi scolastici (Pedibus); 7) identificare se si verifica l’Early Adiposity Rebound prima dei 6 anni di età; 8) limitare il tempo dedicato a TV e giochi sedentari, da riservare solo dopo i 2 anni di età per un massimo di 8 ore alla settimana; 9) incentivare il gioco libero e di movimento e l’attività all’aria aperta, in base alle varie età del bambino; 10) divulgare l’uso dell’atlante fotografico delle porzioni alimentari [11].

Al pediatra spetta inoltre la tutela di una finestra temporale particolarmente delicata e vulnerabile, ovvero i primi 1000 giorni di vita, a partire dall’epoca del concepimento fino al secondo anno di vita. Si tratta infatti di una vera e propria opportunità di salute a lungo termine, in quanto momento ideale per intervenire e prevenire il rischio di sviluppare malattie non trasmissibili, in virtù della sua potenziale plasticità [13]. Le variabili che possono influenzare il rischio per la salute di bambini e adulti, di sviluppare obesità, ipertensione arteriosa e diabete mellito risiedono in particolare nello stato nutrizionale che caratterizza questo periodo cruciale [14]. Pertanto, è fondamentale dare priorità alle politiche pubbliche che assicurano la fornitura di nutrienti adeguati e un’alimentazione sana in epoca prenatale e nei primi anni di vita.

In generale la promozione di un modello alimentare mediterraneo a partire dall’età pediatrica rappresenta una scelta sostenibile nonché notoriamente salutare. Infatti, tra gli adulti, uno stile di vita “mediterraneo” è stato inversamente associato a mortalità e sviluppo di disordini cronici, quali malattie cardiovascolari, obesità, sindrome metabolica, diabete mellito di tipo 2 e neoplasie; e in contrasto, è stato suggerito come si associ invece a miglioramento dello stato cognitivo, longevità e benessere di salute complessivo [15]. Pertanto, una maggiore aderenza alla dieta mediterranea migliorerebbe lo stato di salute della popolazione, che si tradurrebbe, di conseguenza, in una diminuzione della spesa sanitaria nazionale [16]. Alla dieta mediterranea, come già sottolineato dall’UNESCO [17], si riconoscono inoltre effetti positivi anche sulla sfera sociale, economica e am-

bientale. Si stima infatti che, in media, per ottenere 100 calorie, la dieta mediterranea ha un impatto ambientale di circa il 60% inferiore rispetto a un'alimentazione di tipo nordeuropeo o nordamericano, quest'ultima caratterizzata in misura maggiore da carni e grassi animali, piuttosto che da vegetali e cereali [16].

Secondo l'Institute for Health Metrics and Evaluation [18], in Europa le malattie non trasmissibili, in particolare obesità, diabete mellito e patologie cardiovascolari sono e saranno sempre più responsabili della stragrande maggioranza dei decessi con un notevole impatto sulla spesa sanitaria. Appare dunque evidente che l'attuale adozione di misure atte a incrementare gli investimenti in prevenzione dovrebbe garantire in futuro una riduzione del numero di persone da curare [19]. Pertanto, la promozione della salute si inserisce a pieno titolo tra le attività di prevenzione primaria, favorendo atteggiamenti, abitudini e comportamenti protettivi nei confronti del proprio stato di salute. In questo contesto, il pediatra e le società pediatriche sono tra i principali custodi degli obiettivi di sviluppo sostenibile nell'ottica di ottimizzare la salute a livello globale. Affrontare dunque i problemi di salute materna e infantile, attraverso la lente dei diritti umani, dovrebbe essere una missione fondamentale per ogni pediatra nella sua pratica quotidiana [20].

BIBLIOGRAFIA

1. Istituto Superiore di Sanità. Sostenibilità e benessere. <https://www.iss.it/sostenibilit%C3%A0-e-benessere>.

2. Ministero della salute. Il nuovo modello di assistenza territoriale in un'ottica One Health. <https://www.pnrr.salute.gov.it/portale/pnrrsalute/dettaglioContenutiPNRRSalute.jsp?lingua=italiano&id=5828&area=PNRR-Salute&menu=comecambiassn>.

3. Ministero della Salute. Strategie nazionali sull'allattamento. <https://www.salute.gov.it/portale/allattamento/dettaglioContenutiAllattamento.jsp?lingua=italiano&id=1926&area=allattamento&menu=vuoto#:~:text=Il%20Ministero%20raccomanda%20perci%C3%B2%20co me,accordo%20con%20l'Organizzazione%20mondiale>.

4. Li DP, Du C, Zhang ZM, Li GX, Yu ZF, Wang X, et al. Breastfeeding and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis of 40 epidemiological studies. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(12):4829-4837.

5. Chowdhury R, Sinha B, Sankar MJ, Taneja S, Bhandari N, Rollins N, et al. Breastfeeding and maternal health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2015;104(467):96-113.

6. Qiu R, Zhong Y, Hu M, Wu B. Breastfeeding and reduced risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Comput Math Methods Med*. 2022 Jan 28;2022:8500910. doi: 10.1155/2022/8500910.

7. Hossain S, Mahrshahi S. Exclusive Breastfeeding and Childhood Morbidity: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(22):14804. doi: 10.3390/ijerph192214804.

8. Branger B, Camelot F, Droz D, Houbiers B, Marchalot A, Bruel H, et al. Breastfeeding and early childhood caries. *Review of the literature, recommendations, and prevention*. *Arch Pediatr*. 2019;26(8):497-503.

9. Baker JL, Michaelsen KF, Rasmussen KM, Sørensen TI. Maternal prepregnant body mass index, duration of breastfeeding and timing of complementary food introduction are associated with infant weight gain. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80:1579-1588.

10. Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS). Allarme obesità, combattiamola in 10 mosse, 2014.

11. InformaSIPPS, EDITEAM Gruppo Editoriale, 2012.

12. Moreno Villares JM, Collado MC, Larqué E, Leis Trabazo R, Saenz De Pipaón M, Moreno Aznar LA. The first 1000 days: an opportunity to reduce the burden of non-communicable diseases. *Nutr Hosp* 2019;36(1):218-232.

13. Schwarzenberg SJ, Georgieff MK; COMMITTEE ON NUTRITION. Advocacy for improving nutrition in the first 1000 days to support childhood development and adult health. *Pediatrics* 2018;141(2): e20173716. doi: 10.1542/peds.2017-3716.

14. Naska A, Trichopoulou A. Back to the future: the Mediterranean diet paradigm. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014 Mar;24(3):216-9. doi: 10.1016/j.numecd.2013.11.007.

15. Fondazione dieta mediterranea. Crisi climatica: la dieta mediterranea salverà il pianeta. <https://www.fondazionedietamediterranea.it/crisi-climatica-la-dieta-mediterranea-salvera-il-pianeta/>.

16. UNESCO. Dieta mediterranea. <https://www.unesco.it/it/patrimonioimmateriale/detail/384>.

17. Institute for Health Metrics and Evaluation. The Global Burden of Disease: Generating Evidence, Guiding Policy. 2013, Seattle, WA: IHME.

18. Atella V, Borgonovi E, Collicelli C, Kopinska J, Lecci F, Maietta F. La prevenzione come elemento per la sostenibilità del SSN. Quaderni della Fondazione Farmafactoring 2014.

19. Bhutta ZA, Keenan WB, Thacker N, Alden E. Paediatricians and the Sustainable Development Goals. *Lancet Child Adolesc Health* 2019;3(4):213-214.

11. L'INQUINAMENTO AMBIENTALE

Bruno Trimarco¹, Carmine Morisco¹

¹ Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate
Università FEDERICO II – Napoli

Negli ultimi anni, studi epidemiologici hanno chiaramente documentato, che in aggiunta ai convenzionali fattori di rischio, anche l'ambiente gioca un ruolo chiave nel determinismo delle patologie e degli eventi cardiovascolari. A tal proposito, vi sono chiare evidenze che l'inquinamento atmosferico contribuisce in maniera significativa alla patogenesi di malattie cardiovascolari; mentre, esistono dati meno convincenti sia per l'inquinamento acustico sia per quello luminoso. È da sottolineare che l'impatto dell'inquinamento ambientale come determinante del rischio è amplificato negli individui fragili, ovvero gli anziani, i pazienti cardiopatici e gli obesi. Pertanto, oggi, le strategie di prevenzione cardiovascolare oltre al controllo dei tradizionali fattori di rischio, dovrebbero includere anche misure atte a migliorare l'ambiente nel suo complesso. Dal momento che l'inquinamento ambientale non riconosce confini ben definibili, tale obiettivo può essere raggiunto solo attraverso l'applicazione di normative in modo uniforme su ampie aree territoriali, nonché tramite la cooperazione tra varie nazioni. Pertanto, le direttive in ambito di controllo dell'inquinamento, emanate dagli Organi legislativi a livello sia nazionale sia internazionale, sono un importante strumento di prevenzione cardiovascolare sia primaria sia secondaria.

Inquinamento atmosferico

L'inquinamento atmosferico è il risultato di una complessa combinazione tra agenti chimici, fisici e biologici, che varia in funzione di molteplici fattori quali le aree geografiche, le condizioni meteorologiche, la densità di popolazione, e il grado di industrializzazione. Esso, oggi, è considerato tra le principali cause di mortalità e morbidità nella popolazione mondiale. Infatti, il Global Burden of Disease ha stimato che l'inquinamento atmosferico è responsabile del 7,6% della mortalità globale [1]. In particolare, il World Air Quality Report pubblicato nel 2019 riporta che il 24% delle morti per ictus cerebrale e il 25% delle morti per cardiopatia ischemica sono ascrivibili all'inquinamento atmosferico [2,3]. I principali determinanti dell'inquinamento atmosferico sono rappresentati dal *particolato atmosferico* e dai *gas*. Per *particolato atmosferico* si intende la combinazione di particelle solide e liquide sospese nell'aria, con dimensioni comprese tra pochi nm fino a 100 µm. In funzione delle dimensioni delle particelle, il *particolato* viene classificato in PM₁₀, ovvero formato da particelle con dimensioni <10 µm; in PM_{2,5} quando formato da particelle diametro <2,5 µm. Il *particolato* ultrafine è caratterizzato da particelle <0,1 µm (PM_{0,1}); esso è generato principalmente dai processi di combustione, è appannaggio delle grandi aree urbane e industriali, ed è estremamente dannoso

per la salute, grazie alla sua capacità di raggiungere le zone più profonde dell'apparato respiratorio. Ulteriori prodotti derivanti dall'utilizzo dei combustibili fossili, che significativamente contribuiscono al peggioramento della qualità dell'aria, sono gli ossidi di azoto (NO_x). Questi, a contatto con l'ossigeno si trasformano in biossido d'azoto (NO₂), che è un gas irritante per le vie aeree, che, a sua volta, contribuisce alla formazione dell'ozono e dell'acido nitrico.

Morte e morbidità cardiovascolare

Esistono numerosi studi e metanalisi che hanno documentato che esposizioni sia di breve sia di lunga durata a elevati livelli di PM_{2,5}, di PM₁₀ e di NO_x sono associate sia a un incremento di mortalità sia di ricoveri ospedalieri per malattie cardiovascolari [3]. È interessante notare che, se pur statisticamente significativo, il rischio di mortalità cardiovascolare e di ospedalizzazione è risultato essere moderatamente aumentato per esposizioni di breve durata al *particolato* e agli ossidi di azoto. Viceversa, per esposizioni di lunga durata al PM_{2,5} e ai NO_x il rischio è risultato aumentato in maniera considerevole. Infatti, per incrementi di 10 µg/m³ di PM_{2,5} il rischio aggiuntivo di mortalità e di ospedalizzazione per patologie cardiovascolari è risultato essere compreso tra 11% a 20%; analogamente, per aumenti di 10 µg/m³ di NO_x è stato riportato un incremento di rischio aggiuntivo tra 3% e 23% [3].

Cardiopatia ischemica e infarto del miocardio

È stato documentato che brevi esposizioni a PM_{2,5} e ai NO_x aumentano il rischio sia di mortalità sia di ospedalizzazioni per cardiopatia ischemica. Infatti, il rischio aggiuntivo per esposizioni al PM_{2,5} è risultato essere compreso tra 2,5 e 3,36; quello per NO_x tra 0,88 e 1,42. Questo fenomeno è particolarmente evidente in Cina. Infatti, è stata documentata una maggiore concentrazione di PM_{2,5} nelle regioni del nord rispetto a quelle del sud della Cina. Ciò si associa a un aumento del rischio di cardiopatia ischemica pari all'1,8% [4].

Dati simili sono stati descritti tra concentrazioni di PM_{2,5}, di PM₁₀ e di NO_x, e ospedalizzazione e mortalità per infarto del miocardio. Infatti, per brevi esposizioni a 10 µg/m³ di PM_{2,5}, di PM₁₀ e di NO_x, l'aumento del rischio aggiuntivo è compreso tra 1,2 e 2,4, tra 0,5 e 1,1, e 1,1, rispettivamente [3].

Ictus cerebrale

Le dimostrazioni più convincenti del legame tra inquinamento ambientale e patologie cardiovascolari sono state documentate per l'ictus cerebrale. Infatti, esposizioni a PM_{2,5}, PM₁₀ e NO_x sia a breve sia a lungo termine aumentano il rischio, le ospedalizzazioni e la mortalità per ictus cerebrale, di tipo sia ischemico sia emorragico. Questo dato, in realtà, sottostima il peso del danno arrecato dall'inquinamento alla salute pubblica in quanto non considera l'invalidità fisica secondaria agli eventi cerebrovascolari. Esposizioni a 10 µg/m³ di PM_{2,5} determinano un incremento aggiuntivo del rischio di incidenza per ictus compreso tra 11% e 14%, e di aumento di mortalità per ictus compreso tra 11% e 26%. Non è stata documentata alcuna associazione tra inquinamento e tipologia di ictus.

Strettamente collegato al rischio per eventi cerebrovascolari indotto dall'inquinamento, vi è quello relativo alla fibrillazione atriale. Una meta-analisi ha documentato che per 10 µg/m³ di PM_{2,5} il rischio di fibrillazione atriale incrementa del 24% [5].

Ipertensione arteriosa

L'inquinamento atmosferico ha un importante impatto sulla regolazione dell'omeostasi pressoria. Una meta-analisi che ha valutato complessivamente 17 studi che hanno analizzato gli effetti sia a breve (6 studi) sia a lungo termine (11 studi) degli inquinanti atmosferici. Ha documentato che sia brevi sia lunghe esposizioni a PM_{2,5}, PM₁₀ e NO_x determinano un incremento incidenza di ipertensione arteriosa [6].

Aspetti patogenetici

I meccanismi patogenetici che sono alla base dello stretto legame tra inquinamento atmosferico e rischio cardiovascolare sono multifattoriali ed estremamente articolati. Il *primum movens* di questa complessa associazione è da individuare nello stress ossidativo evocato dall'inalazione degli inquinanti atmosferici. L'eccesso di radicali liberi dell'ossigeno innesca una reazione a cascata che porta all'ossidazione di lipidi, proteine, DNA, e all'attivazione di uno stato infiammatorio. Ciò determina alterazioni a carico dei cardiomiociti, delle cellule endoteliali, delle cellule muscolari lisce, con conseguente compromissione della funzionalità cardiaca e vascolare [7]. È stato dimostrato, in topi, che l'esposizione a lungo termine di PM_{2,5} determina una compromissione delle capacità antiossidanti e una riduzione della contrattilità cardiaca [8]. Inoltre, studi su volontari hanno documentato che l'esposizione a PM innesca a livello polmonare e sistemico una risposta infiammatoria che si manifesta con incrementi dei livelli circolanti di proteina-C-reattiva e di interleukina-6, determinando un aumento del rischio trombotico e alterando i meccanismi preposti al controllo della pressione arteriosa [9]. I principali meccanismi patogenetici responsabili del rischio cardiovascolare evocati dall'inquinamento atmosferico sono schematizzati in **Figura 1**.

Inquinamento acustico e luminoso

Esistono evidenze meno forti circa l'impatto dell'inquinamento acustico e luminoso sull'aumento del rischio cardiovascolare. A tal proposito il “Danish Nurse Cohort study” ha documentato che l'inquinamento acustico da traffico stradale è associato con un aumento dell'incidenza di stroke [10]. Inoltre,

Figura 1. Meccanismi patogenetici attivati dall'inquinamento atmosferico responsabili del rischio cardiovascolare. Da rif [3].].

INQUINAMENTO ATMOSFERICO	MECCANISMI PATOGENETICI	DANNO INTERMEDIO	FATTORI DI RISCHIO	PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI
PM2,5	STRESS OSSIDATIVO	DISFUNZIONE ENDOTELIALE	IPERTENSIONE ARTERIOSA	ARRESTO CARDIACO
PM10	INFIAMMAZIONE SISTEMICA	TROMBOFILIA	FIBRILLAZIONE ATRIALE	SCOMPENSO CARDIACO
NO2	INSULINO-RESISTENZA	ATEROSCLEROSI	BRONCOPNEUMOPATIE	STROKE
O3	STEATO-EPATITE	RIGIDITÀ ARTERIOSA		CARDIOPATIA ISCHEMICA
SO2	DISFUNZIONE SISTEMA NERVOSO AUTONOMO	ARITMOGENESI		INFARTO MIOCARDICO
CO		MODIFICHE EPIGENOMICHE		

PM2,5: particelle con diametro <2,5 µm · PM10: particelle con diametro <10 µm · NO2: biossido di azoto · O3: ozono
SO2: anidride solforosa · CO: anidride carbonica

- Munire tutte le fonti di riscaldamento di areazione verso l'esterno
- Mantenere aperte le porte delle altre stanze quando si utilizzano radiatori portatili privi di scarico
- Mantenere i dispositivi di riscaldamento regolarmente controllati, far riparare immediatamente ogni fessura
- Mantenere gli ambienti ben ventilati
- Usare l'estrattore d'aria con scarico all'esterno quando si cucina
- Effettuare regolare controllo e pulizia da parte di personale esperto dei sistemi di riscaldamento (caldaie, canne fumarie, camini)
- Eventuali sistemi di ventilazione meccanica devono essere dotati di idonei filtri ed essere regolarmente controllati
- Non fumare negli ambienti chiusi
- Mantenere un'umidità relativa nelle abitazioni di 35–40%

Tabella 1. Misure per ridurre l'esposizione al particolato atmosferico in ambito domestico [16].

è stato riportato che l'inquinamento acustico indotto dal traffico ferroviario, aereo e stradale aumenta la mortalità per eventi cardiovascolari [11]. Un ulteriore determinante dell'inquinamento ambientale è l'illuminazione. Vi sono convincenti dimostrazioni che l'inquinamento luminoso determina soprattutto nelle persone anziane alterazioni dell'omeostasi pressoria. Infatti, è stato documentato che un eccesso di illuminazione notturna (5 Lux) induce aumenti della pressione arteriosa sistolica notturna compresi tra 3-4 mmHg [12]. Ulteriori studi hanno mostrato che nei soggetti anziani l'inquinamento luminoso è associato a un aumentato rischio di ospedalizzazioni (HR 1,11, 95% IC 1,03-1,18) e di mortalità (HR: 1,10, 95% IC 1,00-1,22) per cardiopatia ischemica [13].

Interventi legislativi in Italia

Oggigiorno, vi sono inconfutabili evidenze che l'inquinamento ambientale contribuisce, in maniera significativa, alla genesi del rischio cardiovascolare [14], e che è necessaria un' incisiva azione sull'ambiente per raggiungere traguardi accettabili in termini di prevenzione cardiovascolare [15]. Quest'ultimo obiettivo può essere raggiunto solo attraverso un'azione legislativa a carattere nazionale. In questo ambito, nel 2010 il governo italiano ha recepito, emanando un decreto-legge (n. 155, del 13 agosto 2010), le direttive della Comunità Europea stilate nel 2008 in tema di strategie per il miglioramento della qualità dell'aria. Esso riporta i valori soglia che devono essere raggiunti per ciascun inquinante atmosferico e le raccomandazioni per ridurre l'emissione. In particolare, il decreto-legge n.155 definisce: a) i valori limite per le concentrazioni nell'aria ambiente di biossido di zolfo, biossido di azoto, benzene, monossido di carbonio, piombo e PM₁₀; b) i livelli critici per le concentrazioni nell'aria ambiente di biossido di zolfo e ossidi di azoto; c) le soglie di allarme per le concentrazioni nell'aria ambiente di biossido di zolfo e biossido di azoto; d) il valore limite, il valore obiettivo, l'obbligo di concentrazione dell'esposizione e l'obiettivo nazionale di riduzione dell'esposizione per le concentrazioni nell'aria ambiente di PM_{2,5}; e) i valori obiettivo per le concentrazioni nell'aria ambiente di arsenico, cadmio, nichel e benzo(a)pirene; esso, inoltre, stabilisce altresì i valori obiettivo, gli obiettivi a lungo termine, le soglie di allarme e le soglie di informazione per l'ozono. Nella **Tabella 1** sono riportate le raccomandazioni contenute nel decreto-legge n.155 per ridurre l'esposizione al particolato atmosferico in ambito domestico [16].

In Italia con legge n. 132, del 28 giugno 2016, è stato istituito il “Sistema Nazionale a rete per la protezione dell’ambiente e disciplina dell’Istituto superiore per la protezione e la ricerca ambientale” con il compito di assicurare omogeneità ed efficacia all’esercizio dell’azione conoscitiva e di controllo pubblico della qualità dell’ambiente a supporto delle politiche di sostenibilità ambientale e di prevenzione sanitaria a tutela della salute pubblica.

Il rapporto stilato dal Sistema Nazionale per la Protezione dell’Ambiente nel 2020, basato su 296 punti di campionamento, ha documentato in 5 casi (1,7%) un valore medio annuo di PM_{2.5} superiore al limite di legge che risulta essere pari a 25 µ/m³. Questo dato è solo in apparenza confortante, in quanto lo stesso monitoraggio ha mostrato che nel 77,7% dei casi, il valore medio annuo di PM_{2.5} ha superato i limiti raccomandati dall’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) pari a 10 µ/m³, e nel restante 20,6% è risultato essere circoscritto entro i valori di riferimento dell’OMS. Le regioni italiane con maggiori concentrazioni di PM_{2.5} sono risultate essere la Lombardia e il Veneto, quella con la più bassa concentrazione, la Sardegna.

Vi è un’evidente discrepanza tra limiti di PM_{2.5} imposti dalla legge italiana e quelli raccomandati dall’OMS, il raggiungimento a livello globale dei valori pari 10 µ/m³ costituisce uno degli obiettivi prioritari per la salvaguardia dell’ambiente che le Nazioni Unite si sono prefissate di raggiungere nel 2030.

BIBLIOGRAFIA

1. Cohen AJ, Brauer M, Burnett R, Anderson HR, Frostad J, Estep K, et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet*. 2017;389(10082):1907-1918. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30505-6. Erratum in: *Lancet*. 2017;389(10087):e15. Erratum in: *Lancet*. 2018;391(10130):1576

2. IQAir. World Air Quality Report 2019: region and city PM2.5 ranking. 2019.

3. de Bont J, Jaganathan S, Dahlquist M, Persson Å, Stafoggia M, Ljungman P. Ambient air pollution and cardiovascular diseases: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *J Intern Med*. 2022;291(6):779-800.

4. Zhang S, Routledge MN. The contribution of PM2.5 to cardiovascular disease in China. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2020;27(30):37502-37513.

5. Yue C, Yang F, Wang L, Li F, Chen Y. Association between fine particulate matter and atrial fibrillation in implantable cardioverter defibrillator patients: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2020;59(3):595-601.

6. Cai Y, Zhang B, Ke W, Feng B, Lin H, Xiao J, et al. Associations of Short-Term and Long-Term Exposure to Ambient Air Pollutants With Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2016; 68(1):62-70.

7. Hamanaka RB, Mutlu GM. Particulate Matter Air Pollution: Effects on the Cardiovascular System. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:680. doi: 10.3389/fendo.2018.00680.

8. Wold LE, Ying Z, Hutchinson KR, Velten M, Gorr MW, Velten C, et al. Cardiovascular remodeling in response to long-term exposure to fine particulate matter air pollution. *Circ Heart Fail*. 2012;5(4):452-461.

9. Lucking AJ, Lundbäck M, Barath SL, Mills NL, Sidhu MK, Langrish JP, et al. Particle traps prevent adverse vascular and prothrombotic effects of diesel engine exhaust inhalation in men. *Circulation*. 2011;123(16):1721-1728.

10. Cole-Hunter T, Dehlendorff C, Amini H, Mehta A, Lim YH, Jørgensen JT, et al. Long-term exposure to road traffic noise and stroke incidence: a Danish Nurse Cohort study. *Environ Health*. 2021;20(1):115. doi: 10.1186/s12940-021-00802-2.

11. Vienneau D, Saucy A, Schäffer B, Flückiger B, Tangermann L, Stafoggia M, et al.; SNC study group. Transportation noise exposure and cardiovascular mortality: 15-years of follow-up in a nationwide prospective cohort in Switzerland. *Environ Int*. 2022;158:106974. doi: 10.1016/j.envint.2021.106974.

12. Obayashi K, Saeki K, Iwamoto J, Ikada Y, Kurumatani N. Association between light exposure at night and nighttime blood pressure in the elderly independent of nocturnal urinary melatonin excretion. *Chronobiol Int*. 2014;31(6):779-786.

13. Sun S, Cao W, Ge Y, Ran J, Sun F, Zeng Q, et al. Outdoor light at night and risk of coronary heart disease among older adults: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2021;42(8):822-830.

14. Münzel T, Hahad O, Sørensen M, Lelieveld J, Duerr GD, Nieuwenhuijsen M, Daiber A. Environmental risk factors and cardiovascular diseases: a comprehensive expert review. *Cardiovasc Res*. 2022 Nov 10;118(14):2880-2902.

15. Capua I, Piccolo E. Evolving landscapes driving cardiovascular diseases require a Circular Health approach. *Eur Heart J*. 2023 Jan 7;44(2):77-79.

16. Decreto legislativo 13 agosto 2010, n. 155. Attuazione della direttiva 2008/50/CE relativa alla qualità dell’aria ambiente e per un’aria più pulita in Europa. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2010/09/15/010G0177/sg>.



SIPREC
società italiana
per la prevenzione
cardiovascolare

