

volume 12

ISSUE 4

2024 giugno



SOCIETÀ
SCIENTIFICA
DI MEDICINA
INTERNA

FADOI

FEDERAZIONE
DELLE ASSOCIAZIONI
DEI DIRIGENTI
OSPEDALIERI
INTERNISTI

QUADERNI

dell'Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital
and Internal Medicine*

Editor in Chief
Michele Meschi

The official journal of the Federation of Associations
of Hospital Doctors on Internal Medicine (FADOI)

La sfida della prevenzione in Medicina Interna: a call for action

Guest Editors: Francesco Dentali, Sara Rotunno

EDITOR-IN-CHIEF

Michele Meschi, Internal Medicine Unit, Parma Local Health Authority, Fidenza (PR), Italy

PRESIDENTE NAZIONALE FADOI

Francesco Dentali, *Varese, Italy*

PRESIDENTE FONDAZIONE FADOI

Dario Manfellotto, *Roma, Italy*

EDITOR-IN-CHIEF

ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE E ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE - QUADERNI

Michele Meschi, *Fidenza (PR), Italy*

ASSOCIATE EDITORS

Laurent Bertoletti, *Saint-Étienne, France*
Benhood Bikdeli, *New Haven, USA*
Alessandra Bura Riviere, *Toulouse, France*
Francesco Dentali, *Varese, Italy*
Antonio Gasbarrini, *Roma, Italy*
David Jiménez Castro, *Madrid, Spain*
Egidio Imbalzano, *Messina, Italy*
Vittorio Maio, *Philadelphia, USA*
Giuseppe Mancia, *Milano, Italy*
Dario Manfellotto, *Roma, Italy*
Lucia Mazzolai, *Lausanne, Switzerland*

EDITORIAL BOARD

Mario Angelico, *Roma, Italy*
Giuseppe Camporese, *Padova, Italy*
Edoardo Carretto, *Reggio Emilia, Italy*
Pierpaolo Di Micco, *Napoli, Italy*
Luigi Gennari, *Siena, Italy*
Paola Gnerre, *Acqui Terme (AL), Italy*
Luca Miele, *Roma, Italy*
Andrea Montagnani, *Grosseto, Italy*
Alberto Palazzuoli, *Siena, Italy*
Antonello Pani, *Cagliari, Italy*
Ombretta Para, *Firenze, Italy*
Paola Piccolo, *Roma, Italy*
Fulvio Pomerio, *Verduno (CN), Italy*
Giuseppe Regolisti, *Parma, Italy*
Giovanni Maria Rossi, *Parma, Italy*
Massimo Siciliano, *Roma, Italy*
Antonio Spanevello, *Tradate (VA), Italy*
Bruno Sposato, *Grosseto, Italy*
Flavio Tangianu, *Varese, Italy*

ADVISORY BOARD

Dimitriy Arioli, *Modena, Italy*
Valentina Bambara, *Catanzaro, Italy*
Vanessa Bianconi, *Perugia, Italy*
Pietro Bocchi, *Fidenza (PR), Italy*
Aldo Bonaventura, *Varese, Italy*
Roberta Buso, *Treviso, Italy*
Maurizio Cavalieri, *Chiavari (GE), Italy*
Paolo Fraticelli, *Ancona, Italy*
Fernando Gallucci, *Napoli, Italy*
Angelo Cosimo Gioia, *Giulianova (TE), Italy*
Riccardo Mancini, *Gorizia, Italy*
Alberto Maino, *Trento, Italy*
Simone Meini, *Pontedera (PI), Italy*
Roberto Nersita, *IS, Italy*
Matteo Nicoletto, *Verduno (CN), Italy*
Nicola Parenti, *Bologna, Italy*
Eleonora Pistella, *Roma, Italy*
Maurizio Renda, *Cefalù (PA), Italy*
Paola Giustina Maria Simeone, *Chieti, Italy*
Carmine Siniscalchi, *Parma, Italy*

Società Scientifica FADOI - Organigramma

PRESIDENTE NAZIONALE

Francesco Dentali

PRESIDENTE ELETTO

Andrea Montagnani

PAST PRESIDENT

Dario Manfellotto

SEGRETARIO

Flavio Tangianu

STAFF DI SEGRETERIA

Maria Gabriella Coppola

Nicola Mumoli

Ombretta Para

TESORIERE

Roberto Risicato

COORDINATORE COMMISSIONE GIOVANI

Davide Carrara

RESPONSABILI RAPPORTI CON LE REGIONI

Franco Mastroianni

Salvatore Lenti (*Vice*)

RESPONSABILE RAPPORTI FADOI/ANÍMO

Tiziana Marcella Attardo

EDITOR-IN-CHIEF

“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE” e
“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE - QUADERNI DI
MEDICINA INTERNA”

Michele Meschi

COMITATO EDITORIALE

“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE” e
“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE - QUADERNI DI
MEDICINA INTERNA”

Giorgio Vescovo

Roberto Nardi

RESPONSABILI EDIZIONI ON LINE E INIZIATIVE SPECIALI

Michele Meschi

Pierpaolo Di Micco

Andrea Fontanella (*MEDICINA33*)

Giuliano Pinna (*AGGIORN@FADOI*)

RESPONSABILI SITO WEB E COMUNICAZIONE SOCIAL

Matteo Giorgi Pierfranceschi

Claudia Tieri

Giuseppe Oteri

RESPONSABILE SISTEMA GESTIONE QUALITÀ

Franco Berti

DATA PROTECTION OFFICER (DPO)

Domenico Panuccio

CONSULTA DEI PRESIDENTI

Sandro Fontana

Salvatore Di Rosa

Ido Iori

Antonino Mazzone

Carlo Nozzoli

Mauro Campanini

Andrea Fontanella

Dario Manfellotto

PRESIDENTE FONDAZIONE

Dario Manfellotto

COORDINATORE

Filippo Pieralli

SEGRETARIO

David Terracina

COORDINATORE SCIENTIFICO CENTRO STUDI FONDAZIONE FADOI

Stefano Alvergnà

DIREZIONE DIPARTIMENTO FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO

Paola Gnerre

Maurizio Ongari (*Segretario e Responsabile Scientifico del provider
ECM*)

DIREZIONE DIPARTIMENTO RICERCA CLINICA

Fulvio Pomero

Paola Piccolo (*Segretaria*)

DELEGATI EFIM

(European Federation of Internal Medicine)

Antonio Brucato

Lorenza Lenzi

Gabriele Vassallo (*Giovani*)

Filomena Pietrantonio (*Tesoriere*)

PRESIDENTE ANÍMO

Letizia Tesei

Non-commercial use only

QUADERNI - Italian Journal of Medicine

LA SFIDA DELLA PREVENZIONE IN MEDICINA INTERNA: A CALL FOR ACTION

Guest Editors: *Francesco Dentali, Sara Rotunno*

RASSEGNE

Presentazione. La prevenzione è cura	1
F. Dentali, S. Rotunno	
La comunicazione del rischio in prevenzione primaria, secondaria e terziaria	3
G. Pinna	
Perché gli internisti ospedalieri si devono occupare di prevenzione?	4
L. Lenzi, E. Schiavetta	
L'aspettativa di vita in Italia: cosa sta cambiando e perché	9
A. Grasso, F. Tangianu	
Il ruolo dell'infermiere nella prevenzione delle malattie croniche	12
L. Tesei, E. Perri, M. Accogli	
Focus: le carte del rischio cardiovascolare sono adeguate per i nostri pazienti?	16
R. Calarco, G. Vurchio, D. Carrara	
Sindrome metabolica: quali strategie?	20
G. Fontana, D. Romanello	
Il prediabete: l'iperglicemia intermedia può diventare un fattore preventivo di patologia?	27
T.M. Attardo, L. Fontanella, V. Della Chiara	
Obesità e dislipidemia: una <i>liaison</i> non sempre obbligata	32
F. Lorenzi, G.M. Pontesilli	
Malattia epatica associata a disfunzione metabolica e steatoepatite associata a disfunzione metabolica: possibile prevenzione dei fattori di rischio	36
M. Spadaro, A.F.M. Vainieri	
Sigarette elettroniche e patologie respiratorie croniche: cosa sappiamo e cosa dovremmo sapere	42
O. Para, G. Cassataro, A. Puggioni	
Scompenso cardiaco. Possibile parlare di prevenzione?	46
N. Tarquinio, M.G. Coppola	

QUADERNI - Italian Journal of Medicine

Prevenzione di genere: focus sulle malattie cardiache	53
T. Ciarambino, D. Addesi, P. Crispino	
Dieta mediterranea e prevenzione cardiovascolare	62
M. Guadagni, E. Panizon, C. Tieri	
Interventi di prevenzione nelle malattie muscolo-scheletriche	71
A. Migliore, N. Iannarelli, U. Massafra	
Attività fisica: come, quando e perché	75
R. Buso, A. Abenante, C. Nardin, L. Tonon	
Malattie infettive, scenari antichi, nuove emergenze: la vaccinazione nella popolazione generale e nel paziente complesso	80
E. Pistella, M. Nardi	
Le buone regole di prevenzione FADOI: quando la prevenzione è cura ...	87
O. Para, L. Lenzi, M. Guadagni, T. Ciarambino, M.G. Coppola, S. Rotunno, P. Gnerre	

Non-commercial use only

Presentazione

La prevenzione è cura

Francesco Dentali,¹ Sara Rotunno²

¹Dipartimento di Area Medica ASST Sette Laghi, Università dell'Insubria, Varese; ²Medicina Interna e Geriatria, Ospedale San Pietro Fatebenefratelli, Roma, Italia

Gli scenari in cui il medico si trova attualmente a operare porta il clinico a confrontarsi con pazienti affetti da più condizioni patologiche coesistenti.

Il modello di paziente che più comunemente contraddistingue le nostre corsie ed ambulatori è rappresentato non tanto dalla persona affetta da un'unica e definita malattia, acuta e risolvibile nel breve medio termine, quanto piuttosto da un malato cronico, affetto da più patologie incidenti contemporaneamente, in cui il fenotipo clinico risultante è determinato e influenzato non solo da fattori biologici (malattia-specifici), ma anche da determinanti non biologici (status socio-familiare, economico, ambientale, accessibilità alle cure ecc.), che interagiscono fra loro e con i fattori malattia-specifici in maniera dinamica a delineare la tipologia del "malato complesso".

I progressi della medicina hanno infatti permesso, da un lato, di curare, ma non di guarire patologie che un tempo avevano un esito letale precoce (es. cardiopatie congenite, difetti genici) e, dall'altro, hanno prolungato la sopravvivenza di pazienti affetti da malattie croniche (es. cardiovascolari, metaboliche, oncologiche).

Tutto ciò ha condotto all'emergenza di quadri clinici/fenotipi complessi. Il fenotipo rappresenta un'entità con caratteristiche peculiari in termini di eziopatogenesi, necessità terapeutiche e prognosi.

La gestione del paziente complesso richiede un approccio, che vada al di là del semplice coordinamento delle varie prestazioni specialistiche, ma che si configuri come messa a punto di percorsi diagnostico-terapeutico-riabilitativi il più possibile individualizzati, con buon rapporto costo/efficacia, e che prevedano sempre di più il coinvolgimento attivo del paziente e della sua famiglia, e la costituzione di percorsi assistenziali in continuità ospedale/territorio.

Questi "nuovi bisogni di salute" stanno determinando un cambiamento nell'agire medico sempre meno incentrato su un approccio riduzionistico (malattia → terapia → guarigione) soverchiato dalla necessità di un approccio di sistema (persona → definizione dei problemi → qualità della vita).

La realizzazione di un modello di assistenza sanitaria, che possa prendere in carico in modo sostenibile i pazienti con patologie croniche, richiede una nuova definizione dei modelli gestionali.

In tale ottica, lo sviluppo di una sanità d'iniziativa, ovvero di un modello assistenziale che sia in grado di intervenire, quando possibile, prima dell'insorgere della malattia e di gestire la malattia stessa, in modo tale da rallentare il decorso e limitarne le riacutizzazioni, garantisce al paziente interventi adeguati e differenziati in rapporto al livello di rischio.

Questo approccio alla sanità di iniziativa ha la caratteristica di unire l'*empowerment* del paziente con l'approccio comunitario: l'accessibilità alle cure, l'informazione, la proattività e l'autocura insieme ai bisogni della comunità, alla partecipazione, alla lotta alle disuguaglianze, alla prevenzione primaria.

L'obiettivo generale della prevenzione è ridurre la probabilità di un soggetto di ammalarsi, sviluppare condizioni invalidanti o morire prematuramente. La medicina preventiva non contempla lo stesso approccio per tutti indistintamente. In base a ogni soggetto e per ogni soggetto sono messi a punto obiettivi specifici. Gli obiettivi specifici dipendono notevolmente dal profilo di rischio individuale, ossia dal rischio del soggetto di sviluppare una patologia in base a fattori come età, sesso, patrimonio genetico, stile di vita e ambiente fisico e sociale.

Quindi, mentre l'approccio tradizionale è incentrato sull'obiettivo di migliorare la salute attraverso l'identificazione e il trattamento dei disturbi di salute che hanno già prodotto sintomi o complicanze, al contrario, la medicina preventiva mira a prevenire l'insorgenza di condizioni patologiche, concentrandosi inoltre sulla diagnosi dei problemi prima dell'insorgenza di sintomi o di complicanze, quando le probabilità di recupero sono massime.

Se prestata nei tempi e nelle modalità dovuti, la preven-

Corrispondente: Sara Rotunno, Medicina Interna e Geriatria, Ospedale San Pietro Fatebenefratelli, Roma, Italia.
E-mail: sara.rotunno@yahoo.it

Parole chiave: prevenzione, cura, malato complesso, sanità d'iniziativa, fattori di rischio.

Conflitto di interessi: l'autore dichiara di non avere potenziali conflitti di interesse.

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2024

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2024; 12(4):e1

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

zione migliora le condizioni di salute generale e riduce i costi della sanità.

Ogni euro investito in prevenzione determina un risparmio di quasi tre euro in trattamento, ma l'Italia resta agli ultimi posti in Europa in fatto di investimenti con il 5% di spesa sul fondo sanitario, nonostante la nostra salute dipenda al 43% da questa, il 20% dall'ambiente e solo l'11% dalle cure per le quali investiamo però il 95% delle risorse.

Alcuni fattori di rischio sono al di fuori dal controllo del soggetto, come età, sesso e anamnesi familiare.

Altri fattori di rischio, come lo stile di vita e l'ambiente fisico e sociale, possono essere cambiati, riducendo potenzialmente il rischio di sviluppo di patologie.

Corretti programmi di screening ed adeguato stile di vita (alimentazione, dieta, cessazione abitudini voluttuarie come fumo ed alcool), possono contribuire a contenere lo sviluppo della patologia oncologica.

L'inquinamento atmosferico, ambientale e il cambiamento climatico, sono ad oggi i nuovi fattori riconosciuti come determinanti nello sviluppo di numerose patologie: è necessaria una rapida presa di coscienza a partire dai progetti scolastici per un investimento a lungo termine.

Dati recenti purtroppo, evidenziano, come, in Italia, la prevenzione non venga attuata in maniera adeguata: quasi il 50% della popolazione è attualmente sovrappeso o obesa, quasi il 40% della popolazione è iperteso e la prevalenza di dislipidemia si attesta su percentuali simili.

Inoltre, circa il 6% della nostra popolazione è attualmente diabetica e l'abitudine al fumo interessa il 20% della popolazione italiana ed è di nuovo in forte crescita specialmente tra i giovani. Ad esempio, fattori di rischio ad alta prevalenza, come ipertensione arteriosa, dislipidemia, alterata tolleranza glucidica e perfino il diabete mellito spesso vengono riconosciuti tardivamente quando già hanno contribuito alla formazione del danno d'organo.

La centralità della attività fisica e di una dieta bilanciata, supportati da una numerosissima letteratura scientifica, debbono rappresentare un nostro bagaglio culturale, non prescindibile nella presa in carico del paziente. Una adeguata informazione supporta la terapia farmacologica e riabilitativa.

Il rischio può essere ridotto con una buona assistenza medica e con programmi di prevenzione adeguati.

Per i pazienti più fragili, inoltre, e per tutti quelli con comorbidità importanti è necessaria una adeguata copertura vaccinale.

La pandemia di COVID-19 ha dimostrato chiaramente l'importanza di una vaccinazione di massa. Vaccini come l'antinfluenzale e l'anti-pneumococcico hanno provato di essere tra gli interventi più *cost-effective* in specifiche popolazioni con un profilo di tollerabilità certamente superiore alle principali terapie farmacologiche.

Anche in questo caso, però, in Italia, la situazione è tutt'altro che rosea con una copertura vaccinale molto distante dal tasso ottimale e anche dal tasso minimo di vaccinazione accettabile.

Altro tema importante è la falsa informazione in termini di prevenzione che può causare morte, sfiducia e divisione nella nostra società.

Il termine infodemia, introdotto durante la crisi COVID-19, indica una situazione in cui negli ambienti digitali e fisici sono disponibili troppe informazioni, comprese quelle false o fuorvianti. Un fenomeno che può rappresentare un grosso rischio per la salute e che spesso viene esacerbato, appunto, durante le emergenze sanitarie.

È indispensabile riappropriarsi del "governo della comunicazione" sia medico-paziente, sia medico-social, sia medico-medico. La comunicazione del rischio diventa determinante nella possibilità reale di prevenire patologie potenzialmente prevedibili e modificabili nel loro decorso.

La Medicina Interna è uno dei pilastri fondamentali del nostro Sistema Sanitario Nazionale. Su 1054 ospedali italiani, sono presenti 1118 reparti di Medicina su 150.897 posti letto di degenza per acuti 29.762 sono della Medicina Interna (pari al 16% del totale di tutti i posti letto per acuti). Il 76% dei ricoveri di area medica (Geriatrics, Pneumologia, Medicina Interna e Malattie Infettive) è effettuato presso la Medicina Interna. Su 5.097.010 dimissioni per acuti totali 991.092 sono della Medicina Interna. Inoltre, da sempre gli ambulatori di ipertensione arteriosa, diabete, dislipidemia, obesità, ecc., sono da sempre portati avanti dalle unità operative delle Medicine Interne.

Tutti questi dati confermano il peso rilevante e strategico della Medicina Interna all'interno del sistema sanitario nazionale anche in termini di prevenzione.

La sfida degli internisti diventa quindi una *call for action* per una proattiva forma di cultura della prevenzione.¹⁻¹⁰

Bibliografia

1. Ianniello GP. La centralità del medico nella Medicina delle Complessità. La leadership funzionale medica in sanità complessa. Disponibile da: <https://www.cimomedici.it/wp-content/uploads/2017/04/IANNIELLO.pdf>
2. U.S. Preventive Service Task Force 2024.
3. Frisciale EM, Grossi A, Cacciatore P, et al. Il bisogno di leadership nella governance sanitaria e nel policy-making. Rapporto della prima edizione della "European Academy for Healthcare Leaders" – 15-17 Novembre 2018 (Roma).
4. United Nations - Department of Global Communications. UN tackles 'infodemic' of misinformation and cybercrime in COVID-19 crisis. 2020. Disponibile da: <https://www.un.org/en/un-coronavirus-communications-team/un-tackling-%E2%80%98infodemic%E2%80%99-misinformation-and-cybercrime-covid-19>
5. Capaldo GZ. The Global Community: Yearbook of International Law and Jurisprudence 2019. Oxford University Press; p. 341.
6. Eysenbach G. Infodemiology: the epidemiology of (mis)information. *Am J Med* 113:763-5.
7. Ministero della salute. Piano di Prevenzione Nazionale 2024.
8. Linee guida ACC/AHA 2019 sulla prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari: un rapporto della task force dell'American College of Cardiology/American Heart Association sulle linee guida per la pratica clinica.
9. Istituto Superiore di Sanità. Piano nazionale di prevenzione vaccinale (PNPV) 2023-2025. Disponibile da: <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/piano-nazionale-vaccini-2023-2025>
10. Decreto Ministeriale 2 aprile 2015 n. 70. Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera. (G.U. 4 giugno 2015, n. 127). Disponibile da: <https://www.camera.it/temiap/2016/09/23/OCD177-2353.pdf>

La comunicazione del rischio in prevenzione primaria, secondaria e terziaria

Giuliano Pinna

Responsabile Aggiorn@FADOI, Italia

Introduzione

La comunicazione del rischio in Medicina è fondamentale ma impegnativa in quanto molteplici fattori ne influenzano la percezione. Come presentare le informazioni? Quale formato numerico utilizzare? Quale arco di tempo utilizzare per definire il rischio (la vita? 10 anni?), ed altri fattori ancora. Tutto ciò può influenzare la percezione e la gravità del rischio e, di conseguenza la decisione di iniziare un trattamento a livello del singolo individuo e della popolazione.¹

Diverse revisioni sistematiche hanno indagato l'effetto delle informazioni sul rischio di *outcome* clinici, esaminando l'effetto delle informazioni personalizzate sul rischio come descrittori generali o fornendo punteggi di rischio (indipendentemente o confrontando l'effetto dei diversi calcolatori sull'accuratezza della percezione del rischio), ma sono giunte a risultati contrastanti e l'impatto degli interventi di comunicazione del rischio nel migliorarne l'accuratezza della percezione, i propositi dei pazienti e i loro effettivi cambiamenti comportamentali, e, per quanto riguarda il medico la prescrizione di farmaci, rimane poco chiaro.

Considerato che le malattie cardiovascolari sono responsabili di un terzo della mortalità nel mondo, molto spazio viene dedicato alla loro prevenzione dalla ricerca e dalle po-

litiche sanitarie. In questa triste graduatoria subito dopo vengono le patologie neoplastiche e sappiamo quanto la prevenzione possa influire sulla loro incidenza (si pensi al fumo, agli ambienti di lavoro, ecc.). Ma come ci diranno le relazioni di questo quaderno, non esistono solo le patologie cardiovascolari o neoplastiche su cui poter intervenire, anche se una prevenzione "totale" è impossibile. Esiste una prevenzione "primordiale", considerato che molte patologie hanno le loro prime origini nell'infanzia o addirittura nella vita fetale o addirittura in abitudini e stili di vita non solo della madre, ma anche del padre; esiste una prevenzione primaria, che consiste in qualsiasi azione intrapresa prima dell'inizio della malattia, finalizzata ad evitare che la malattia insorga (*prevention of occurrence*), eliminando i fattori causali delle malattie e trattando gli stati di rischio (ad esempio, con cambiamenti comportamentali) o aumentando la resistenza dell'organismo, ad esempio con il ricorso alla vaccinazione o attraverso modifiche ambientali; esiste una prevenzione secondaria, che vale soprattutto per gli eventi cardiovascolari, nel paziente che già ha avuto un evento, ed esiste una prevenzione terziaria sulle complicanze e sulle recidive.² Molto si può fare con una buona comunicazione col paziente e, per quanto riguarda le politiche sanitarie, con la classe medica.

Corrispondente: Giuliano Pinna, Responsabile Aggiorn@FADOI, Italia.

E-mail giuliano.pinna@gmail.com

Parole chiave: rischio, prevenzione, comunicazione.

Conflitto di interessi: l'autore dichiara di non avere potenziali conflitti di interesse.

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2024

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2024; 12(4):e2

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

Bibliografia

1. Bakhit M, Fien S, Abukmailet E, et al. Cardiovascular disease risk communication and prevention: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2024;45:998-1013.
2. Campanini M, Pinna G, Nardi R. Position paper FADOI sulla prevenzione cardiovascolare nei pazienti complessi a rischio: presentazione. *Ital J Med* 2015;4.

Perché gli internisti ospedalieri si devono occupare di prevenzione?

Lorenza Lenzi,¹ Elisa Schiavetta²

¹UO Medicina Interna Rovereto, APSS Trento; ²Clinica di Medicina Interna 1, IRCCS Ospedale Policlinico di San Martino, Genova, Italia

Introduzione

Philadelphia, 1736: uno dei padri fondatori degli Stati Uniti d'America, Benjamin Franklin, sta cercando di convincere i suoi concittadini a formare un corpo di vigili del fuoco volontario. In particolare, sulle pagine di un giornale locale, scrive che sarebbe molto meglio impiegare tempo e risorse nel prevenire, piuttosto che ricostruire un'intera città rasa al suolo da un incendio catastrofico. Lo fa con un'espressione che rimarrà nella storia: “*An ounce of prevention is worth a pound of cure*” che può essere tradotta come “un grammo di prevenzione vale un chilo di cura”. Si parlava di incendi, ma il concetto rimane anche in medicina: prevenire è di gran lunga meglio che curare.¹

Guardando all'antica saggezza popolare cinese, un famoso proverbio afferma che “i medici infimi curano la malattia, i medici mediocri curano la malattia incombente e i medici eccellenti la prevenono”, riferendosi alla capacità del medico di prevenire l'insorgere di una malattia, piuttosto che curare la stessa. Ippocrate in un aforisma ci ricorda che “chi non si occuperà della propria salute, dovrà prima o poi occuparsi della malattia”.

Un'assistenza sanitaria di qualità comprende due ele-

menti fondamentali: il trattamento più appropriato della malattia in base alle evidenze disponibili e proporzionato al paziente e la prevenzione per contenere l'ulteriore deterioramento della salute.²

La malattia acuta è un processo morboso ad esordio improvviso, di solito di breve durata, rapidamente progressiva, che necessita di cure tempestive e/o urgenti, con evoluzione nella maggioranza dei casi in guarigione, in relazione sia al trattamento, ma anche, indipendentemente dall'intervento di un farmaco o provvedimento terapeutico, per le naturali difese dell'organismo.

Una malattia cronica è intesa comunemente come una malattia prolungata, curabile ma non guaribile, che si sviluppa lentamente e persiste nel tempo, spesso per il resto della vita dell'individuo. Nella stessa persona le malattie croniche tendono ad accumularsi e aggravarsi con l'invecchiamento. La prevenzione, in generale, è un aspetto importante della pratica medica, che porta a significativi miglioramenti della salute generale.

Quando, nel 1947, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definì la salute come uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale, emerse una nuova concezione della salute.

«La salute è un bene essenziale per lo sviluppo sociale, economico e personale, ed è aspetto fondamentale della qualità della vita» (Carta di Ottawa, 1986).²

In quest'ottica, l'approccio multidimensionale è essenziale per comprendere la natura dinamica della salute e per praticare una medicina centrata sulla persona. Tra i fattori determinati, lo sviluppo della malattia, anche in ambito cardiovascolare, viene oggi valorizzata la rete di interazioni tra biologia, aspetti psicosociali e ambiente (Figura 1).³⁻⁴ E di qui emerge come la presa in carico deve avvenire considerando tutti gli aspetti.

In Italia il piano nazionale della prevenzione 2020-2025 è stato adottato nel 2020 ed è lo strumento di pianificazione centrale degli interventi di prevenzione e promozione della salute da realizzare su tutto il territorio e mira a garantire sia la salute individuale che quella collettiva e anche la sostenibilità del sistema sanitario nazionale.⁵

Definizione e tipi di prevenzione

La prevenzione, in sanità, è il complesso delle misure utili a prevenire la comparsa, la diffusione e la progressione delle malattie e il determinarsi di danni irreversibili quando la patologia è in atto. Gli interventi di prevenzione si dividono in primaria, secondaria, terziaria.²

Corrispondente: Lorenza Lenzi, UO Medicina Interna Rovereto, APSS Trento, Italia
E-mail: lorenza.lenzi70@gmail.com

Parole chiave: prevenzione; medicina interna; salute.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano di non avere potenziali conflitti di interesse.

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2024

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2024; 12(4):e3

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

Prevenzione primaria

Comprende tutti gli interventi destinati ad ostacolare l'insorgenza delle malattie nella popolazione, combattendo le cause e i fattori predisponenti. Spesso l'intervento mira a cambiare abitudini e comportamenti scorretti (intervento comportamentale).

Si attua con:

- i. individuazione e correzione delle situazioni che predispongono alla malattia;
- ii. educazione alla salute e campagne di sensibilizzazione/informazione alla popolazione per
- iii. rilevare e correggere errate abitudini di vita; profilassi con le vaccinazioni;
- iv. interventi sull'ambiente per eliminare o correggere le possibili cause delle malattie.

Prevenzione secondaria

La prevenzione secondaria si riferisce invece a tutte le pratiche di diagnosi precoce o screening. La diagnosi, se-

condo una visione classica della medicina, serve per identificare la malattia a partire dai primi segni e sintomi, per poi passare all'attuazione della terapia.

Un esempio di intervento mirato su pochi individui è rappresentato dalle indagini epidemiologiche a seguito di un caso di malattia infettiva, mentre gli interventi rivolti a gruppi di popolazione omogenei (per età, sesso, ecc.) e numerosi sono definiti screening. Esempi sono gli screening in ambito oncologico per la neoplasia mammaria (mammografia) e per il carcinoma del colon (ricerca sangue occulto nelle feci, colonscopia).

La diagnosi precoce è fondamentale perché rende attuabili interventi terapeutici in grado di modificare la storia naturale della malattia e condurre alla guarigione.

Prevenzione terziaria

È rivolta a ridurre la gravità e le complicazioni di malattie ormai in atto. In questo ambito si inserisce anche la gestione delle disabilità funzionali consequenziali alla malattia.

La prevenzione terziaria non mira dunque a ricono-

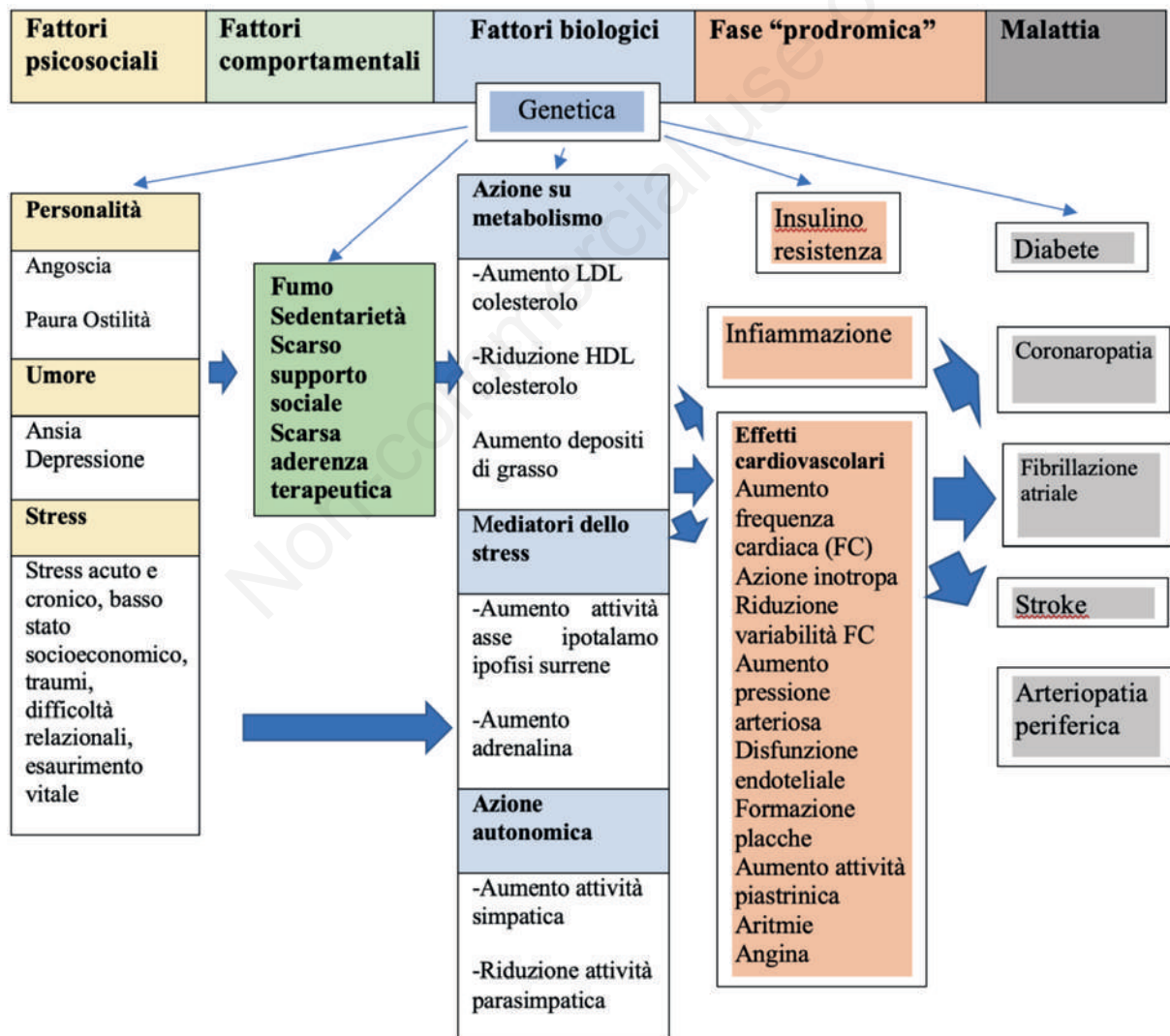


Figura 1. Rileggere i fattori psicosociali come fattore di rischio cardiovascolare (modificato da "Plausible pathways from psychological risk factors to heart disease").³⁻⁴

scere la patologia in sé, quanto piuttosto a leggerne per tempo l'evoluzione al fine di evitare complicanze e ridurre la mortalità.

I test utilizzati per la prevenzione primaria, secondaria e terziaria, così come per la diagnosi, sono spesso identici, motivo che talora confonde i tre livelli di prevenzione e la prevenzione con la diagnosi.

Ruolo della prevenzione primaria

Nel panorama sanitario mondiale, caratterizzato dall'aumento della vita media e da un globale peggioramento dello stile di vita soprattutto dal punto di vista nutrizionale, l'unica strategia sicuramente vincente è una ampia e costante applicazione dei precetti di prevenzione primaria sui soggetti ancora apparentemente sani, anche se i vantaggi di questa condotta saranno tangibili ed apprezzati solo nel medio e lungo termine.

Nello sfaccettato, multiforme e rapidamente mutevole mondo della sanità, il ruolo fondamentale della prevenzione primaria è un punto fermo. Qualunque sia il settore della medicina preso in esame, emerge, infatti, come la premessa ovvia di ogni azione medica futura, anche se nella realtà dei fatti non è scontata. Il vero obiettivo non è più intercettare la popolazione di riferimento prima che la malattia sia comparsa all'orizzonte clinico. Questo atteggiamento, seppur meritevole, presuppone già l'esistenza di un manifesto disequilibrio organico, di una malattia allo stadio sub clinico. La diagnosi precoce deve ora lasciare il posto ad un approccio che parta ancor prima, e pertanto più efficace: prevenzione primaria significa individuare i soggetti a rischio di sviluppare nel futuro della loro vita malattie in ambito cardiovascolare, metabolico, oncologico e qui agire, quando "il mare è ancora completamente calmo". La ricetta è tanto semplice quanto efficiente ma difficile da applicare perché l'orizzonte temporale su cui si sviluppa si estende attraverso le decadi: una costante correzione di tutte le abitudini errate, abbattendo in modo categorico i fattori di rischio modificabili con ampio anticipo (alimentazione errata, fumo, sedentarietà, obesità, ridotto numero delle ore di sonno; tanto per citare alcuni punti considerati dal *Life Essential 8*).⁶

In questa fase, la medicina deve essere più che altro "trasmissione di conoscenze" che non uso di strumenti diagnostici sofisticati, di costosi farmaci o applicazione di terapie.

Non dimentichiamo il postulato iniziale: questo sforzo immane deve essere diretto al soggetto ancora sano.

Per fare un esempio concreto, secondo dati OMS, il 30-50% di tutti i casi di cancro sarebbero potenzialmente prevenibili in quanto correlati a fattori di rischio modificabili.⁷ Per le malattie cardiovascolari questa percentuale sale fino quasi a raddoppiare, raggiungendo anche l'80%. Lo scenario sanitario mondiale potrebbe essere radicalmente diverso tra 20-30 anni, se la prevenzione diventasse oggi il cardine di ogni intervento sanitario diretto alla popolazione.

Purtroppo, i concetti di prevenzione secondaria, diagnosi precoce o terapia appropriata rubano ancora quasi tutta la scena.

Vantaggi economici della prevenzione

Eurostat (l'ufficio statistico dell'Unione Europea [UE] - una direzione generale della Commissione Europea) segnala come nel 2021 nell'UE si siano registrati 5,3 milioni di decessi. Le morti legate a malattie cardiovascolari ammontano a 1,71 milioni (il 32%). Le neoplasie sono state la seconda causa più comune con 1,14 milioni di decessi (il 22%). Queste morti hanno un peso non solo sociale, ma economico. È quindi da sottolineare come la stragrande maggioranza di questi decessi siano dovuti a fattori modificabili, responsabili di milioni di morti premature ogni anno, senza tener conto del drammatico peggioramento dello stile di vita di molti altri milioni di persone.

Sulla necessità di una politica sanitaria lungimirante incentrata sulla prevenzione primaria vi è totale concerto di vedute non solo nel mondo sanitario, ma anche a livello politico della UE.

Nel periodo compreso tra gli anni 2000 e 2020, la spesa primaria del settore Sanità in Italia ha fatto rilevare in media un ammontare pari ad oltre 106 miliardi di euro annui. Come si può notare nella Figura 2, nel 2020, tale cifra si è attestata poco sotto i 113 miliardi di euro. A livello individuale, nel

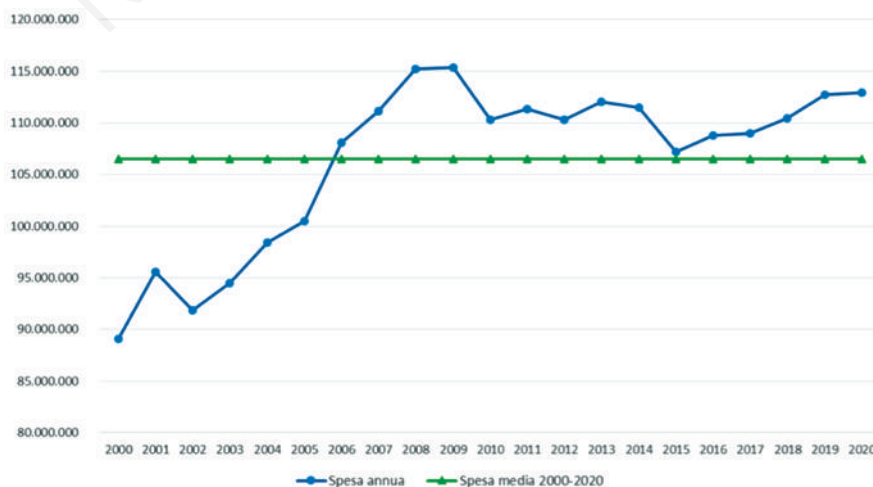


Figura 2. Spesa primaria al netto delle partite finanziarie nel settore Sanità, Italia, anni 2000-2020.⁸

2020 si è registrato un valore medio di spesa nel nostro Paese pari a 1.900 euro per abitante.⁸

Prendendo come esempio il diabete, una delle malattie croniche in continua crescita, secondo le stime dell'osservatorio Arno-Diabete, ogni paziente diabetico genera un costo diretto per la sanità italiana di circa 3000 euro/anno, tra spese ospedaliere (57%) farmaci (29%) e prestazioni specialistiche (14%). A questi si aggiungono i costi indiretti, per i quali si stima una spesa totale di quasi 11 miliardi di euro.⁹

Il problema del mancato investimento di risorse nella prevenzione primaria riguarda non solo l'Italia ma l'Europa intera. Secondo le stime dell'Agenzia Statistica Europea del 2018, in Italia la spesa pubblica e privata per la prevenzione ha rappresentato solo il 4,4% della spesa sanitaria totale con una spesa pro capite di poco più di 100 euro l'anno. A livello UE si è registrata una media del 2,8% con una spesa pro capite di meno di 100 euro l'anno.¹⁰ Se appaiamo tutti questi dati con le considerazioni fatte nel precedente paragrafo, risulta immediatamente evidente come i rapporti tra spese per la prevenzione secondaria e terziaria e quella primaria dovrebbero paradossalmente essere all'opposto. A livello teorico, se venisse investito il 96% delle risorse economiche in ambito sanitario in prevenzione primaria, la domanda ed il crescente consumo di risorse per la cura di molte patologie crollerebbero drasticamente.

Ma quale è il ruolo del medico di Medicina Interna?

Il medico della Medicina Interna è uno specialista che applica le conoscenze scientifiche e le competenze cliniche alla diagnosi di molteplici patologie, al trattamento e alla cura degli adulti in tutte le fasi della vita e in tutto lo spettro della malattia.

È il medico qualificato nella diagnosi e nella gestione di problemi clinici difficili, nella cura continua di malattie croniche e nella cura di pazienti affetti da più di una patologia. La promozione della salute e la prevenzione delle malattie rientrano negli obiettivi di gestione dei pazienti che afferiscono a questa branca della Medicina.¹¹ I medici di Medicina Interna sono esperti della complessità. Sono pensatori critici che prosperano nell'incertezza ed emergono, grazie alla flessibilità, negli ambienti più difficili.¹² La loro esperienza li rende vitali sia per i pazienti che per gli altri operatori sanitari, e la recente pandemia da SARS-CoV-2 ne è dimostrazione, con l'impegno profuso nella gestione dei pazienti ventilati.

Il malato è "complesso" in quanto realtà molteplice e multidimensionale, costituita da un essere, una persona, un fenomeno, un contesto. Conoscere il malato attraverso la sua complessità significa: avere una sensibilità nei confronti dell'essere; confrontarsi con le opinioni della persona; conoscere biologicamente la malattia come fenomeno; tenere in considerazione il contesto, cioè dei servizi in cui si opera, dei problemi di spesa, dei diritti, dei rapporti con altre professioni¹².

Anche se non prevista in maniera sistematica nella formazione del medico, la tematica della prevenzione in generale e di quella cardiovascolare in particolare, è ben presente nel mondo reale, tanto che affrontare questo problema appare oggi doveroso.

Per ottenere risultati efficaci in questo ambito il medico internista deve saper ribadire le proprie capacità, con la valutazione sistemica dei bisogni e della prognosi dei pazienti, andando oltre le singole prestazioni.¹³

In questo scenario è fondamentale il confronto con la persona sia essa malata o con fattori di rischio riconosciuti come predisponenti la malattia.

Nella prevenzione come nella terapia, deve guidare il concetto dell'approccio globale al paziente, in cui il rapporto rischio/beneficio degli interventi è influenzato dalle morbidità concorrenti e dai molteplici bisogni assistenziali.

La figura professionale del medico internista potrebbe fare la vera differenza, nelle prossime decadi, sullo stato di salute della popolazione, perché la sua cultura è rivolta alla comprensione globale del paziente. Influenzare direttamente la scelta di vita dei soggetti ancora sani (e futuri mancati pazienti) eleva il medico internista al ruolo di promotore fondamentale della salute e aspettativa di vita sana.¹³ Questo suo ruolo, per essere poi veramente completo, dovrà includere non solo consigli diretti ai pazienti, ma anche il coordinamento con altre risorse e figure sanitarie, come per esempio nutrizionisti, psicologi o fisioterapisti, per offrire un supporto continuo e diventare collaboratore stretto del Medico di medicina generale garantendo la sostenibilità del servizio sanitario nazionale.

Quindi rimane per il medico di Medicina Interna la necessità di definire quali strumenti effettivamente usare per la valutazione del rischio e la stratificazione prognostica per avviare le azioni da implementare, personalizzandole sul singolo paziente.¹⁴

Bibliografia

1. Ashar BH. An Ounce of Prevention? *Med Clin N Am* 2017;101:xv-xvi.
2. World Health Organization. Health promotion glossary of terms 2021. Geneva; 2021.
3. Kupper N, Van den Houdt S, Kuijpers PMJC, Widder-shoven J. The importance, consequences, and treatment of psychosocial risk factors in heart disease: less conversation, more action! *Neth Heart J* 2024;32:6-13.
4. Levine GN, Cohen BE, Commodore-Mensah Y, et al. Psychological health, well-being, and the mind-heart-body connection: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021;143:e763-e783.
5. Ministero della Salute. Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025. Disponibile da: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2955_allegato.pdf
6. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, et al. Life's Essential 8: updating and enhancing the American Heart Association's construct of cardiovascular health: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2022;146:e18-e43.
7. World Health Organization. Preventing Cancer. Disponibile da: <https://www.who.int/activities/preventing-cancer>
8. CPT Settori. I dati CPT sulla spesa pubblica settoriale 2000-2020. Agenzia per la Coesione Territoriale 2023;1. Disponibile da: www.agenziacoesione.gov.it/sistematici-pubblici-territoriali/pubblicazioni-cpt/cpt-settori/
9. Belfiore P, Di Palma D, Sorrentini A, Liguori G. I costi del diabete in Italia: una revisione sistematica della letteratura. *Politiche Sanitarie* 2015;16:244-54.

10. European Commission, Directorate-General for Communication. L'UE nel 2018 – Relazione generale sull'attività dell'Unione Europea. Publications Office of the European Union 2019. Disponibile da: <https://data.europa.eu/doi/10.2775/553170>
11. Weaver NK. Needed: more emphasis on disease prevention in internal medicine. *Arch Intern Med* 1959;104: 845-7.
12. Cavicchi I. Medicina Interna, paziente complesso: verso una clinica relazionale e ragionevole. *Ital J Med* 2012;6: 259-64.
13. Mazzone A, Nozzoli C, Berti F, et al. The clinical competence in internal medicine. *Ital J Med* 2011;5:XVI
14. Campanini M, Nardi R, Pinna G. Position Paper FADOI Sulla Prevenzione Cardiovascolare Nei Pazienti Complessi a Rischio. *Ital J Med* 2015, 3, 309-390.

Non-commercial use only

L'aspettativa di vita in Italia: cosa sta cambiando e perché

Alessandro Grasso,¹ Flavio Tangianu²

¹UOC Medicina d'Urgenza, Ospedale G.B. Grassi, Ostia (RM); ²Responsabile SS Medicina Alta Intensità, UOC Medicina Generale 1, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese, Italia

Introduzione

Il nostro Paese ha sempre vantato un'elevata aspettativa di vita, anche se questo non si traduce in un aumento degli anni vissuti in buona salute. Le statistiche demografiche e gli studi scientifici possono aiutarci a comprendere cosa è cambiato e cosa dovrebbe ancora cambiare.

Il calo dei decessi

Secondo il calcolo degli indicatori demografici ISTAT 2023, i decessi sono diminuiti di 54.000 unità rispetto all'anno precedente. Questo calo riguarda, in particolare, la popolazione anziana, con il 75% della diminuzione tra gli individui di età superiore agli 80 anni. Questa fascia di età è stata particolarmente colpita durante gli anni della pandemia. La riduzione della mortalità ha portato ad un aumento dell'aspettativa di vita a 83,1 anni, sei mesi in più rispetto al 2022: 81,1 anni per gli uomini e 85,2 anni per le donne. Tuttavia, mentre questo incremento riporta gli uomini ai livelli di aspettativa di vita pre-pandemia, per le donne rimane inferiore a quella del 2019, che era di 85,4 anni.¹

Corrispondente: Flavio Tangianu, UOC Medicina Generale 1, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese, Italia.
E-mail: flavio.tangianu@gmail.com

Parole chiave: invecchiamento, BES, disabilità, cronicità, pandemia.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano di non avere potenziali conflitti di interesse.

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2024
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2024; 12(4):e4

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

La composizione per età della popolazione

Nonostante la riduzione dei decessi rispetto ai picchi della pandemia (740.000 nel 2020, 701.000 nel 2021 e 715.000 decessi nel 2022 rispettivamente al periodo pre-pandemia), il tasso di mortalità generale per il 2023 è di 11,2%, ancora al di sopra del tasso del 2019 (10,6%). Tuttavia, si tratta di una diminuzione significativa rispetto ai tassi di mortalità del 2020 (12,5%) e del 2022 (12,1%), considerando l'effetto dell'invecchiamento della popolazione. L'aumento dell'aspettativa di vita e il calo della natalità (-3,6%), costante dall'epoca pre-COVID fino ad oggi, registrano un sostanziale invecchiamento della popolazione. L'età media della popolazione residente in Italia è di 46,6 anni, con un incremento di circa tre mesi rispetto al 2022. Gli ultraottantenni sono aumentati (4.554.000 individui), superando il numero pre-pandemia del 2019 (4.300.000) e anche il numero dei bambini sotto i 10 anni di età (4.441.000).² Inoltre, il numero di ultracentenari ha raggiunto il record storico di oltre 22.500 unità, un dato di rilievo (Figura 1).

Aspettativa di vita e benessere

La semplice considerazione dell'aspettativa di vita, soprattutto in relazione all'invecchiamento della popolazione, solleva la questione: l'allungamento della vita comporta una miglior qualità di vita oppure ci aspettano più anni di vita segnati da patologie croniche e disabilità in un contesto con sempre meno giovani capaci di sostenere l'assistenza necessaria e conseguentemente una peggior qualità di vita? Appare quindi utile approfondire gli indicatori di qualità della vita presentati dal rapporto ISTAT sul benessere equo e sostenibile (BES), in particolare quelli relativi al dominio della salute (Figura 2).

Indicazioni dal rapporto sul benessere equo e sostenibile

Il rapporto BES ha esaminato due indici fondamentali per definire meglio la popolazione da assistere: la speranza di vita in buona salute e gli anziani con multiple cronicità e gravi limitazioni. La speranza di vita in buona salute, misurata tramite indicatori obiettivi e soggettivi, ha registrato un calo rispetto al 2022. Tuttavia, questo calo è in parte attribuibile al picco anomalo del 2019, quando la pandemia ha influenzato positivamente le valutazioni soggettive di buona salute percepita. Un dato utile da considerare è la speranza di vita senza limitazioni a 65 anni, che indica il numero di anni che ci si

può aspettare di vivere in buona salute e autonomia dopo i 65 anni, e che è arrivata a 10,6 anni, mostrando un incremento costante anche rispetto ai valori pre-pandemia.

Il numero di anziani sopra i 75 anni con gravi disabilità e multiple malattie croniche, secondo l'ultimo dato disponibile del 2022, è percentualmente simile a quello del 2019, dopo una riduzione durante gli anni della pandemia. Tuttavia, alla stabilità percentuale corrisponde un aumento del numero reale di anziani appartenenti a questa categoria.

Il rapporto BES fornisce dati interessanti sui fattori di rischio. Si registra una riduzione della sedentarietà, ma una sostanziale stabilità nella percentuale di persone in sovrappeso

e un aumento nel numero di persone obese. La percentuale di fumatori sopra i 14 anni è leggermente diminuita rispetto al 2022 (19,9%), ma rimane superiore ai livelli del 2019.³

Implicazioni per la pratica medica e assistenziale

L'aumento dell'aspettativa di vita avrà un impatto significativo sulla pratica medica e assistenziale. Sarà necessario prepararsi a trattare un numero crescente di pazienti anziani e molto anziani in un sistema che soffre di una carenza di

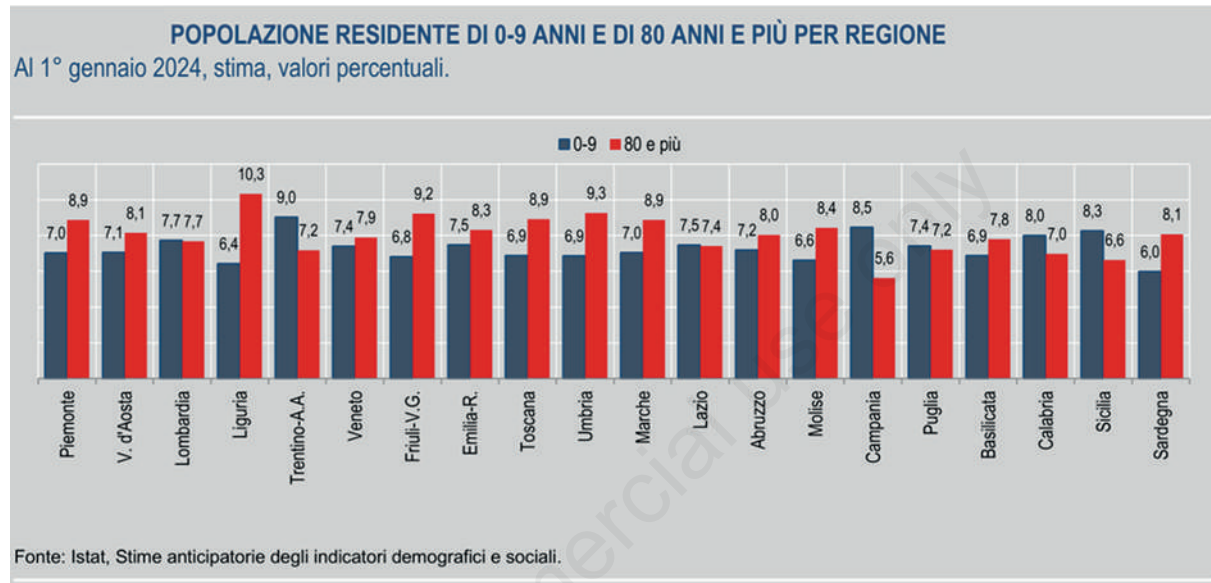


Figura 1. Record storico per popolazione di ultracentenari.

INDICATORI	Anno	Valore	Unità di misura	Polarità	Variazioni percentuali	
					rispetto all'anno precedente	rispetto al 2019
Speranza di vita alla nascita* (a)	2023	83,1	anni	+	Verde	Verde
Speranza di vita in buona salute alla nascita* (a)	2023	59,2	anni	+	Verde	Verde
Indice di salute mentale (SF36)	2023	68,7	punteggio medio	+	Verde	Verde
Mortalità evitabile (0-74 anni)	2021	19,2	per 10.000 ab.	-	Verde	Verde
Mortalità infantile	2021	2,6	per 10.000 ab.	-	Verde	Verde
Mortalità per incidenti stradali (15-34 anni)	2022	0,7	per 10.000 ab.	-	Verde	Verde
Mortalità per tumore (20-64 anni)	2021	7,8	per 10.000 ab.	-	Verde	Verde
Mortalità per demenze e malattie del sistema nervoso (65 anni e più)	2021	33,3	per 10.000 ab.	-	Verde	Verde
Multicronicità e limitazioni gravi (75 anni e più)	2022	49,0	%	-	Verde	Verde
Speranza di vita senza limitazioni nelle attività a 65 anni* (a)	2023	10,6	anni	+	Verde	Verde
Eccesso di peso	2023	44,6	tassi standardizzati	-	Verde	Verde
Fumo	2023	19,9	tassi standardizzati	-	Verde	Verde
Alcol	2023	15,6	tassi standardizzati	-	Verde	Verde
Sedentarietà	2023	34,2	tassi standardizzati	-	Verde	Verde
Adeguate alimentazione	2023	16,5	tassi standardizzati	+	Verde	Verde

Fonte: Istat, Indicatori Bes
Nota: Il colore verde indica un miglioramento, il rosso un peggioramento e il grigio una situazione di stabilità, tenuto conto della polarità dell'indicatore. Gli indicatori hanno polarità positiva se l'incremento del loro valore segnala un miglioramento del benessere, negativa in caso contrario. Per variazioni comprese entro ±1% gli indicatori sono considerati stabili nel periodo di riferimento.
* Per questo indicatore nel calcolo della variazione si considera la differenza puntuale.

Figura 2. Indicatori di qualità della vita presentati dal rapporto ISTAT sul benessere equo e sostenibile e relativi al dominio della salute.

giovani, sia per quanto riguarda le emergenze e le condizioni acute, sia per le malattie croniche. Inoltre, bisognerà considerare il maggior tempo che i pazienti più giovani avranno per sviluppare patologie legate ai fattori di rischio non adeguatamente controllati.

Lo tsunami d'argento

Il cambiamento nella distribuzione per età e la concentrazione della poli-morbilità e della disabilità nelle fasce di età più avanzate sono confermati dai dati ISTAT 2023. Questo scenario, già individuato e studiato in tempi pre-pandemici,⁴ è stato descritto con la metafora dello "tsunami d'argento", e merita una considerazione duplice: l'acuzie e la cronicità.

È un'esperienza comune riscontrare un aumento dell'accesso ai servizi di emergenza da parte di pazienti anziani e fragili, dovuto sia alle caratteristiche demografiche che alla riduzione della soglia di accesso al pronto soccorso. Gli anziani sono ricoverati più frequentemente e hanno degenze più lunghe.⁵ Pertanto, è necessario per il clinico adottare un approccio olistico nella valutazione del paziente anziano, considerando la sintomatologia aspecifica, le comorbidità croniche e le autonomie, da conservare il più possibile. Quando queste sono compromesse, è fondamentale tenere in considerazione il supporto sociale per attivare tempestivamente le soluzioni assistenziali alla dimissione.⁶

La maggior parte degli studi su cui si basa la pratica clinica fondata sull'evidenza non coinvolge i grandi anziani con le loro comorbidità e fragilità estese. Questo è particolarmente rilevante per le terapie destinate a trattamenti *life-long*. La medicina, sia nella ricerca che nella pratica quotidiana, richiederà sempre più studi specifici per le popolazioni fragili e anziane, come dimostrato dagli studi EMPEROR sulle gliflozine o dallo studio ENGAGE sugli anticoagulanti orali diretti.^{7,8}

Definizione degli anziani con gravi disabilità

Per ottimizzare l'intervento terapeutico sugli anziani con gravi disabilità e multiple malattie croniche, è necessario considerare la definizione operativa: persone di 75 anni e oltre che dichiarano di avere tre o più patologie croniche e/o gravi limitazioni nelle attività quotidiane.³ Sebbene vi sia un legame stretto tra multi-morbilità e disabilità,⁹ con le attuali terapie un paziente con tre patologie croniche non è necessariamente disabile e può mantenersi indipendente. Modificare il rapporto tra poli-patologia e disabilità è un obiettivo interessante perseguibile attraverso l'ottimizzazione della terapia medica,¹⁰ percorsi di riabilitazione tempestivi e appropriati, e organizzazione di percorsi assistenziali di *follow-up*.^{11,12}

L'incremento dell'aspettativa di vita sottolinea l'importanza della prevenzione nelle persone più giovani. Siamo in grado di prevenire disabilità e controllare le malattie croniche meglio fino agli 80 anni, ma perdiamo efficacia nei grandi anziani.¹³ Inoltre, l'aumento dell'obesità e il mantenimento di alti tassi di tabagismo rappresentano un problema significativo per la salute futura. È necessaria una revisione delle terapie di prevenzione in senso più aggressivo e a lungo termine, oltre a un rinnovato impegno nell'educazione dei pazienti e della popolazione generale ai cambiamenti dello stile di vita.¹⁴

Conclusioni

L'aumento dell'aspettativa di vita e l'invecchiamento della popolazione rappresentano una *call-to-action* per chi si occupa di salute. Molti strumenti sono a disposizione dei clinici e della società per affrontare le criticità emergenti, ma è necessaria una sensibilità condivisa e un lavoro coordinato tra tutti gli operatori coinvolti nell'assistenza. Ogni persona merita di vivere una vita lunga e in salute.

Bibliografia

1. Istat, Istituto Nazionale di Statistica. Indicatori demografici - Anno 2023. Disponibile da: <https://www.istat.it/it/archivio/295586>
2. Istat, Istituto Nazionale di Statistica. Indicatori demografici Anno 2019. Disponibile da: https://www.istat.it/it/files/2020/02/Indicatori-demografici_2019.pdf
3. Indagine BES 2023. Disponibile da: <https://www.istat.it/it/archivio/295254>
4. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, et al. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet* 2009;374:1196-208.
5. Smith P, McKeon A, Blunt I, et al. NHS hospitals under pressure: trends in acute activity up to 2022. Nuffield Trust 2014. Disponibile da: <https://www.nuffieldtrust.org.uk/resource/nhs-hospitals-under-pressure-trends-in-acute-activity-up-to-2022>
6. Silver Handbook II. British Geriatric Society 2021. Available from: <https://www.bgs.org.uk/resources/resource-series/silver-book-ii>
7. Böhm M, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin Improves Outcomes in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction Irrespective of Age. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:1-18.
8. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003432.
9. Espinoza SE, Quiben M, Hazuda HP. Distinguishing comorbidity, disability, and frailty. *Curr Geriatr Rep* 2018;7:201-9.
10. Kase M, Fujiki S, Kashimura T, et al. Relationship between medical therapy, long-term care insurance, and comorbidity in elderly patients with heart failure with systolic dysfunction. *Circ J* 2023;87:1130-7.
11. Bernabei R, Landi F, Calvani R, et al; SPRINTT consortium. Multicomponent intervention to prevent mobility disability in frail older adults: randomised controlled trial (SPRINTT project). *BMJ* 2022;377:e068788.
12. Ministero della Salute. Piano nazionale Cronicità. 2016. Disponibile da: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_2584_allegato.pdf
13. Li Y, Schoufour J, Wang DD, et al. Healthy lifestyle and life expectancy free of cancer, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: prospective cohort study. *BMJ* 2020;368.
14. World Health Organization. Preamble to the Constitution Of The World Health Organization (Official Records of WHO, no. 2, p. 100). Disponibile da: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/85573/Official_record2_eng.pdf? (consultato il 22 dicembre 2020).

Il ruolo dell'infermiere nella prevenzione delle malattie croniche

Letizia Tesei,^{1,2} Emanuela Perri,³ Marianna Accogli³

¹Dirigente Professioni Sanitarie, Area Infermieristico-Ostetrica, AST Macerata; ²Presidente Associazione Nazionale Infermieri Medicina (ANIMO); ³Ospedale San Pietro Fatebenefratelli, Roma, Italia

Introduzione

Le malattie croniche costituiscono la principale causa di morte in tutto il mondo. Dato il lungo decorso, richiedono un'assistenza a lungo termine, ma al contempo presentano diverse opportunità di prevenzione.¹ In Italia, solo la metà delle persone affette da patologia cronica è effettivamente consapevole di esserne colpita. Questo indica una lacuna significativa nell'informazione e nella sensibilizzazione dei cittadini riguardo ad un problema così epidemiologicamente importante per la salute pubblica.² Poiché alla base delle principali malattie croniche ci sono fattori di rischio comuni e modificabili come l'alimentazione poco sana, il consumo di tabacco, l'abuso di alcol e la mancanza di attività fisica, diventa prioritaria la necessità di investire nella prevenzione. Tutti i professionisti sanitari rivestono un ruolo importante nel processo di prevenzione delle malattie croniche, ma in modo particolare, l'attività di prevenzione è una delle funzioni cardine della disciplina infermieristica. Studi dimostrano come nell'ambito dei modelli assistenziali centrati sulla persona, la promozione della partecipazione dei pazienti con malattie croniche e i bisogni assistenziali complessi nella gestione delle loro cure (autogestione) è sempre più vista come una responsabilità degli infermieri.³ Nell'ambito della prevenzione e della promozione della salute, uno dei ruoli importanti degli infermieri

è il ruolo di consulente. I risultati della consulenza infermieristica includono il miglioramento della qualità della vita, la soddisfazione, la consapevolezza e l'aderenza nei pazienti, con un impatto in termini di prevenzione e riduzione del disagio, del livello di stress e di ansia, una riduzione delle complicazioni, dei costi, delle riammissioni ospedaliere e del peggioramento della malattia e mortalità.⁴

Le malattie croniche comprendono un ampio gruppo di malattie, tra le quali le cardiopatie, l'ictus, il cancro, il diabete e le malattie respiratorie croniche. Dato il lungo decorso, richiedono un'assistenza a lungo termine, ma al contempo presentano diverse opportunità di prevenzione. Oltre ad avere un alto tasso di mortalità, le malattie croniche possono essere anche particolarmente invalidanti. In questo scenario, la lotta alle malattie croniche rappresenta una priorità di salute pubblica, sia nei Paesi più ricchi che in quelli più poveri.⁵ In Italia, solo la metà delle persone con malattia cronica è effettivamente consapevole di esserne affetto. Questo indica una insufficiente informazione e sensibilizzazione delle persone riguardo ad un problema così epidemiologicamente importante per la salute pubblica, non solo per l'impatto che tali patologie hanno sulla salute del singolo e della comunità, ma anche per la sostenibilità dei costi delle cure sanitarie.⁶

Poiché alla base delle principali malattie croniche ci sono fattori di rischio comuni e modificabili, come l'alimentazione poco sana, il consumo di tabacco, l'abuso di alcol e la mancanza di attività fisica, diventa prioritaria la necessità di investire nella prevenzione.³

Il processo di prevenzione deve quindi focalizzarsi in modo incisivo sui fattori modificabili. In considerazione del fatto che solo un italiano su due dichiara ad esempio, di mettere in atto azioni per prevenire gli accidenti cardiovascolari seguendo un regime alimentare sano (50%), praticando attività fisica regolarmente (39%), effettuando controlli ed esami clinici regolari (18%) e riducendo il consumo di sigarette (11%), è plausibile pensare che siano ancora molti gli ostacoli che rallentano le azioni preventive.⁶

In particolar modo, rappresentano ostacoli alla prevenzione, la difficoltà del soggetto a rischio di modificare lo stile di vita poco salubre, la scarsa consapevolezza del rischio e la mancanza di conoscenza su cosa sono le attività di prevenzione. Da qui la necessità di investire nella prevenzione e nel controllo di queste malattie, da una parte riducendo i fattori di rischio a livello individuale, dall'altra agendo in maniera interdisciplinare e integrata per rimuoverne le cause.⁶ Tutti i professionisti sanitari rivestono un ruolo importante nel processo di prevenzione delle malattie croniche, ma in modo particolare, l'attività di prevenzione è una delle funzioni cardine dell'Infermiere. Lo stesso profilo professionale dell'infermiere declinato con il D.M. 739/94 all'articolo 1 comma 2 re-

Corrispondente: Letizia Tesei, Dirigente Professioni Sanitarie, Area Infermieristico-Ostetrica, AST Macerata, Italia.
E-mail: letizia.tesei@hotmail.it

Parole chiave: prevenzione; malattie croniche; infermiere.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano di non avere potenziali conflitti di interesse.

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2024
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2024; 12(4):e5

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

cita infatti che “L’assistenza infermieristica preventiva, curativa, palliativa e riabilitativa è di natura tecnica, relazionale e educativa. Le principali funzioni sono la prevenzione delle malattie, l’assistenza dei malati e dei disabili di tutte le età e l’educazione sanitaria”.⁷

Il ruolo dell'infermiere e le strategie educative di prevenzione

Le persone affette da malattie croniche necessitano di cure e di auto-cura per periodi di tempo prolungati.³ Molte di queste, tuttavia, hanno scarse capacità di gestione della malattia e ciò può derivare da una scarsa autoefficacia e da un’avversione a partecipare alle attività di autogestione.⁸ Per questo è necessario considerare che ogni persona assistita ha specifiche caratteristiche non semplicemente classificabili in base all’età, razza, genere, status socioeconomico, cultura e livello di istruzione, ma anche in base al livello di accettazione della malattia, alla conoscenza e alla comprensione della stessa. Gli infermieri in tal senso possono svolgere un ruolo significativo e sono considerati figure cardine per il mantenimento e la promozione della salute nelle persone con patologia cronica.⁹

Esistono tre tecniche di prevenzione a cui partecipano gli infermieri; primaria, secondaria e terziaria.¹⁰

Prevenzione primaria

La prevenzione primaria si avvale di misure volte a fornire agli individui le conoscenze per prevenire le malattie. Gli infermieri possono ad esempio fornire informazioni e consulenza alle comunità per promuovere pratiche sanitarie positive, quali ad esempio le vaccinazioni. Nel contesto della prevenzione primaria, ad esempio, gli infermieri possono sensibilizzare le persone sui rischi associati a comportamenti dannosi e fornire dunque informazioni su misure preventive e protettive da adottare. Nell’ambito della prevenzione primaria, inoltre, gli infermieri incoraggiano comportamenti corretti quali l’attività fisica regolare, il controllo del peso e una dieta sana per prevenire malattie come le cardiovasculopatie, il diabete e l’obesità. Possono promuovere campagne di sensibilizzazione per ridurre o eliminare il consumo di sigarette e di alcol e per incentivare screening precoci per alcune patologie.¹¹

Gli infermieri, inoltre, svolgono un importante ruolo nell’ambito della “prevenzione collettiva e sanità pubblica” attraverso attività e prestazioni volte a tutelare la salute e la sicurezza della comunità da rischi infettivi, ambientali, o legati alle condizioni di lavoro o agli stili di vita.

Prevenzione secondaria

La prevenzione secondaria prevede l’individuazione precoce della malattia, l’identificazione degli individui con fattori ad alto rischio o gli interventi di screening. Una volta specificata la malattia, l’infermiere lavora con i pazienti per gestire e ridurre il rischio, modificare lo stile di vita e utilizzare i metodi migliori per rilevare la malattia nelle sue fasi iniziali quando il trattamento è più efficace.

Prevenzione terziaria

La prevenzione terziaria comprende il trattamento delle malattie già sviluppate nei pazienti. Gli infermieri aiutano le

persone assistite nell’adottare comportamenti e seguire piani di cura per migliorare la loro condizione. La prevenzione terziaria, inoltre, comprende anche metodi per ridurre al minimo gli effetti avversi e prevenire le complicanze.

Nell’ambito della prevenzione secondaria e terziaria gli infermieri possono mettere in atto interventi di educazione terapeutica che consistono in un vero e proprio trasferimento di competenze, pianificato ed organizzato al paziente.¹²

In generale, dunque, gli infermieri giocano un ruolo determinante nell’aumentare la consapevolezza individuale riguardo alla salute e nel favorire il cambiamento di comportamenti scorretti.

Secondo il *National Institutes of Health*, il coinvolgimento degli infermieri nell’erogazione delle cure dei pazienti cronici porta ad *outcomes* migliori. Inoltre, studi dimostrano come, nell’ambito dei modelli assistenziali centrati sulla persona, la promozione della partecipazione dei pazienti con malattie croniche e bisogni assistenziali complessi nella gestione delle loro cure (autogestione) è sempre più vista come una responsabilità degli infermieri.¹³

Il ruolo e gli interventi degli infermieri nella prevenzione delle malattie croniche possono riguardare: i) valutazione dei bisogni sanitari e dei fattori di rischio di una malattia; ii) educazione della persona sui rischi per la salute; iii) identificazione delle preferenze di apprendimento degli individui; iv) partecipazione all’educazione sanitaria della comunità; v) educazione della persona su come mantenere e prevenire la malattia; vi) raccomandazioni sulla promozione e il mantenimento della salute; vii) valutazione del livello di comprensione del paziente relativamente alle attività di promozione della salute; viii) implementazione dell’assistenza infermieristica comunitaria; ix) *follow-up* ai pazienti che partecipano ad attività di promozione della salute.¹⁴

A tale proposito, studi dimostrano come gli interventi sullo stile di vita forniti dagli infermieri migliorano la gestione di fattori di rischio come peso, pressione arteriosa, colesterolo, comportamenti alimentari e di attività fisica. Gli interventi sullo stile di vita condotti dagli infermieri migliorano anche la soddisfazione del paziente e la sua preparazione nel cambiamento e qualità della vita, il benessere, i valori biochimici, l’indice di massa corporea, la riduzione delle riammissioni urgenti/non pianificate, i costi e la riduzione della degenza ospedaliera.¹⁵

Nell’ambito della prevenzione e della promozione della salute, uno dei ruoli importanti degli infermieri è il ruolo di consulente. La consulenza infermieristica si riferisce ad un insieme di interventi offerti ai pazienti per mantenere o migliorare la loro salute. La specifica funzione ha un grande impatto sulla promozione della salute dei pazienti cronici.¹⁶

In particolare, i risultati della consulenza infermieristica includono il miglioramento della qualità della vita, la soddisfazione, la consapevolezza e l’aderenza nei pazienti, con un impatto in termini di prevenzione e riduzione del disagio, del livello di stress e di ansia, una riduzione delle complicazioni, dei costi, delle riammissioni ospedaliere e del peggioramento della malattia e mortalità. In questo specifico ruolo gli infermieri possono aiutare i pazienti a prevenire e gestire le malattie croniche fornendo una comprensione più completa delle loro condizioni e gli strumenti che possono utilizzare per assumere il controllo della propria salute.

L’intervento di consulenza può assumere la forma di informazioni su scelte di vita sana come alimentazione ed

esercizio fisico o consigli sulla gestione dei regimi di prescrizione e sul monitoraggio dei sintomi.¹⁷

Inoltre, gli infermieri possono aiutare le persone assistite nell'integrazione della gestione delle malattie croniche nella loro vita quotidiana. Questo intervento può concretizzarsi nel coordinamento dell'assistenza tra gli operatori sanitari, la garanzia che i pazienti ricevano le cure mediche necessarie e gli interventi di *follow-up* come pure l'aiuto nell'orientamento nel sistema sanitario.

Gli infermieri possono anche supportare i pazienti nell'affrontare gli impatti emotivi e psicologici che ha la malattia cronica. Possono, ad esempio, offrire ai loro pazienti assistenza e consulenza per aiutarli a far fronte alle restrizioni fisiche e ai problemi di salute mentale che spesso accompagnano la condizione di cronicità, collegarli a gruppi di supporto e indirizzarli a esperti della salute mentale. Revisioni sistematiche hanno dimostrato che le pratiche che utilizzano interventi multipli sono più efficaci nel promuovere comportamenti sani rispetto a interventi isolati.¹⁸

La comunicazione e le tecniche di *counselling*, che rappresentano i punti cardini nella relazione terapeutica infermiere-paziente, assumono particolare rilevanza all'interno del processo di prevenzione di tutte le malattie croniche.

In modo particolare, l'utilizzo dell'ascolto attivo permette di migliorare non solo la conoscenza della malattia da parte di chi è a rischio di contrarla o di chi ne è già affetto, ma anche di rendere consapevoli i pazienti di come la condizione fisica può incidere sulla vita personale.¹⁹

La tecnica di comunicazione *closing the loop* meglio conosciuta come *Teach-back method*, utilizzata per garantire che la persona comprenda le informazioni che riceve è una tecnica di comunicazione fondamentale che prevede la valutazione del livello di comprensione della persona rispetto alle informazioni ricevute.²⁰

Gli infermieri possono anche utilizzare una varietà di modalità innovative, creative e flessibili con le persone assistite quando forniscono supporto all'autogestione come sistemi di supporto elettronico, materiali stampati, contatto telefonico e interazione *vis à vis*.²¹

L'utilizzo della telemedicina è un altro modo per migliorare la cura delle malattie croniche. La telemedicina consente agli infermieri di interagire a distanza con i pazienti, eseguendo controlli regolari e monitorando le loro condizioni. Ciò è particolarmente utile per le persone con accesso limitato all'assistenza sanitaria e per coloro che hanno difficoltà a recarsi agli appuntamenti. Fornisce inoltre ai pazienti informazioni educative e strumenti di autogestione per aiutarli a migliorare la qualità della vita.¹ Studi recenti dimostrano che interventi potenziati dalla tecnologia come visite virtuali, portali per i pazienti e applicazioni per dispositivi mobili migliorano la capacità di migliorare il coinvolgimento del paziente e della famiglia nelle cure, forniscono monitoraggio sanitario e supportano l'autogestione del paziente associandosi a *outcomes* di salute positivi.²²

Considerazioni e riflessioni finali

Gli infermieri giocano un ruolo determinante nell'aumentare la consapevolezza individuale riguardo alla salute e nel favorire il cambiamento di comportamenti scorretti. Lo spostamento verso un'assistenza sanitaria preventiva rappresenta un cambiamento rispetto alla tradizionale pratica infermieristica

concentrata principalmente sulla gestione delle malattie. È cruciale evidenziare che attualmente il personale infermieristico è maggiormente concentrato sul trattamento delle condizioni acute dei pazienti piuttosto che sulla prevenzione dei fattori di rischio modificabili. Questo, ad oggi, accade perché, nonostante i progressi compiuti, il sistema sanitario deve ancora svilupparsi ulteriormente in questa direzione. Poiché il rapporto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, pubblicato nel 2023, sulla salute mondiale evidenzia come i dati connessi alle malattie croniche risultano essere in continua crescita e che se proseguisse l'attuale tendenza, nel 2050 l'86% dei 90 milioni di decessi annuali nel mondo sarebbero attribuibili a queste malattie, segnando un aumento del 90% dal 2019 in termini assoluti,¹ sarebbe necessario che gli sforzi dedicati alla prevenzione non dipendano esclusivamente da iniziative volontarie limitate, ma siano considerati come un servizio essenziale, con la stessa importanza e il medesimo riconoscimento riservato alle cure per acuzie.¹¹

Per questo è fondamentale che gli infermieri comprendano l'importante ruolo che svolgono nella prevenzione e gestione delle malattie croniche e che siano incoraggiati a utilizzare modalità di prevenzione innovative,²¹ creative, flessibili, adattabili alle esigenze di apprendimento e alle preferenze della persona affinché le stesse abbiano possibilità di autodeterminare e autogestire la propria salute correttamente.

Bibliografia

1. World Health Organization. World Health Statistics 2023: monitoring health for the SDGs. Sustainable development goals. Disponibile da: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/world-health-statistic-reports/2023/world-health-statistics-2023_20230519_.pdf
2. Istat - Istituto Nazionale di Ricerca. The elderly: health conditions in Italy and in the European Union. 2015. Disponibile da: <https://www.istat.it/it/archivio/203827>
3. Masoudkabar F, Mohammadifard N, Mani A, et al. Shared Lifestyle-Related Risk Factors of Cardiovascular Disease and Cancer: Evidence for Joint Prevention. *Scientific World Journal* 2023.
4. Yousefi H, Ziaee ES, Golshiri P. Nurses' consultative role to health promotion in patients with chronic diseases. *J Educ Health Promot* 2019;8.
5. Schmidt H, Barrett DH, Ortmann LW, et al. Chronic disease prevention and health promotion. *Public Health Ethics* 2016;5.
6. Istituto Superiore di Sanità. EpiCentro - L'epidemiologia per la sanità pubblica. Malattie croniche. 2024. Disponibile da: <https://www.epicentro.iss.it/croniche/> (consultato: 10 maggio 2024).
7. Ministero della Sanità. Decreto 14 settembre 1994, n. 739. Regolamento concernente l'individuazione della figura e del relativo profilo professionale dell'infermiere 1994. Disponibile da: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/1995/01/09/095G0001/sg>
8. Cheng C, Inder K, Chan SW. Patients' experiences of coping with multiple chronic conditions: a meta-ethnography of qualitative work. *Int J Ment Health Nurs* 2019;28:54-70.
9. Weinstein JN, Baci A, Negussie Y, Geller A (eds).

- Communities in action: pathways to health equity. Committee on community-based solutions to promote health equity in the United States. Board on population health and public health practice. 2017.
10. Nurse's role in health promotion and disease prevention. OnlineNursingPapers. Disponibile da: <https://online-nursingpapers.com/health-promotion-and-disease-prevention/>
 11. Stephen C, McInnes S, Halcomb E. The feasibility and acceptability of nurse-led chronic disease management interventions in primary care: an integrative review. *J Adv Nurs* 2018;74:279-88.
 12. D'Ivernois JF, Gagnayre R. Educare il paziente. Un approccio pedagogico. New York, McGraw-Hill Education; 2009.
 13. Hämel K, Röhsch G, Heumann M, et al. How do nurses support chronically ill clients' participation and self-management in primary care? A cross-country qualitative study. *BMC Prim Care* 2022;23:85.
 14. Akin S. Nursing contribution to chronic disease management. *Scripta Scientifica Salutis Publicae* 2020; 6:7-13.
 15. McParland C, Johnston B, Cooper M. A mixed-methods systematic review of nurse-led interventions for people with multimorbidity *J Adv Nurs* 2022;78:3930-51.
 16. Kwame A, Petrucka PM. A literature-based study of patient-centered care and communication in nurse-patient interactions: barriers, facilitators, and the way forward. *BMC Nursing* 2021;20:158.
 17. Yousefi H, Ziaee ES, Golshiri P. Nurses' consultative role to health. *J Educ Health Promot* 2019;8:178.
 18. Coates V. Role of nurses in supporting patients to self-manage chronic conditions. *Nurs Stand* 2017;31:42-6.
 19. Popa-Velea O, Purcărea VL. Issues of therapeutic communication relevant for improving quality of care. *J Med Life* 2014;7:39-45.
 20. Miller WR., Rollnick S. *Motivational interviewing: Helping people change.* (3rd ed.) New York, Guilford Press; 2013.
 21. RNAO. *Strategies to support self-management in chronic conditions: Collaboration with Clients.* 2010. Disponibile da: <https://rnao.ca/bpg/guidelines/strategies-support-selfmanagement-chronic-conditions-collaboration-clients>
 22. Haleem A, Javaid M, Singh RP, Suman R. Telemedicine for healthcare: capabilities, features, barriers, and applications. *Sens Int* 2021;2.

Focus: le carte del rischio cardiovascolare sono adeguate per i nostri pazienti?

Rodolfo Calarco,¹ Giuseppina Vurchio,² Davide Carrara³

¹Unità Operativa Complessa, Patologia Medica, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma; ²Medicina Interna, Ospedale SS. Annunziata, Taranto; ³Medicina Interna, Ospedale Versilia, Camaiore, Italia

Introduzione

La malattia aterosclerotica cardiovascolare, che comprende anche, ma soprattutto, la malattia coronarica (CHD), rappresenta la principale causa di morte prematura non solo in Europa (nel 43% delle donne e nel 36% degli uomini), ma anche in tutto il mondo. Fortunatamente, negli ultimi anni, i tassi di incidenza e di mortalità sono diminuiti grazie al crescente interesse, in ambito medico, verso l'attuazione di programmi di prevenzione cardiovascolare che prevedono sia la promozione di uno stile di vita salutare che il trattamento di fattori di rischio. Tuttavia, al giorno d'oggi, la prevalenza di un sano stile di vita è ancora troppo bassa nella popolazione e, parallelamente, non risulta ancora ottimale la gestione dei fattori di rischio su larga scala. È fondamentale intervenire su questi due elementi, poiché diversi studi hanno dimostrato che la prevenzione risulta efficace se correttamente attuata: oltre il

50% di riduzione della mortalità da CHD dipende dalla diminuzione dei fattori di rischio, e il 40% dal miglioramento dei trattamenti. Nonostante non tutto sia ancora chiarito, ci sono sempre più prove per giustificare interventi intensivi di prevenzione sia a livello individuale che di popolazione (Tabella 1).

La Società Europea di Cardiologia (ESC) consiglia da sempre, nelle proprie linee guida, di utilizzare delle "carte" di rischio predittivo per favorire ed ottimizzare la gestione della prevenzione cardiovascolare. Le carte del rischio, che integrano informazioni di svariati fattori di rischio cardiovascolare, tipicamente stimano il rischio di eventi (quali l'infarto miocardico acuto oppure l'ictus) su un periodo di 10 anni. L'obiettivo resta quello di identificare le persone ad alto rischio cardiovascolare che potrebbero maggiormente beneficiare dei programmi di prevenzione.

Le carte del rischio cardiovascolare: un po' di storia

L'ESC ha recentemente revisionato il vecchio algoritmo, chiamato "Systematic COronary Risk Evaluation" (SCORE), già elaborato nel 2003, il quale includeva solo gli eventi cardiovascolari fatali, sottostimando il rischio globale. Infatti, lo SCORE è stato sviluppato su coorti di pazienti reclutate prima del 1986 che non sono state "calibrate" sistematicamente da un punto di vista statistico, per il tasso attuale di patologie cardiovascolari, indicando che il suo utilizzo non è l'ideale nell'Europa contemporanea. Per superare queste limitazioni, l'ESC nelle ultime linee guida del 2021 ha sviluppato lo SCORE2 per stimare il rischio di eventi cardiovascolari, fatali e non fatali, in Europa, in pazienti in apparente buona salute (in particolare senza precedenti cardiovascolari) di età compresa tra 40-69 anni. I ricercatori hanno sviluppato l'algoritmo raccogliendo dati di partecipanti da 45 coorti in 13 paesi (677.684 individui, 30.121 eventi cardiovascolari). Sono stati utilizzati modelli statistici aggiustati per il sesso, includendo età, stato di fumatore, pressione arteriosa sistolica, colesterolo totale e HDL (lipoproteine ad alta densità). Hanno definito quattro regioni di rischio in Europa (basso, moderato, alto e molto alto), calibrando il modello per ogni regione, ossia tenendo in considerazione la distribuzione regionale dei fattori di rischio, per cui il rischio cardiovascolare varia a seconda delle regioni. Ad esempio, il rischio stimato a 10 anni per un individuo di 50 anni, fumatore, con pressione arteriosa sistolica pari a 140 mmHg, cole-

Corrispondente: Rodolfo Calarco, Unità Operativa Complessa, Patologia Medica, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma, Italia.
E-mail: rodolfo.calarco@gmail.com

Parole chiave: carte del rischio cardiovascolare; SCORE2; SCORE2-OP; prevenzione; prevenzione cardiovascolare.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano di non avere potenziali conflitti di interesse.

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2024

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2024; 12(4):e6

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

sterolo totale 212 mg/dL, e colesterolo HDL 50 mg/dL, varia dal 5.9% per uomini in paesi a basso rischio, al 14% per uomini in paesi ad alto rischio.

È stata elaborata una carta anche per le persone sopra i 70 anni, SCORE2-OP (*older persons*), che nell'elaborazione tiene in considerazione anche i rischi di morte dovuti ad altre patologie (i cosiddetti rischi in competizione).

A quali pazienti applicare le carte?

Le carte SCORE2 e SCORE2-OP si applicano alla popolazione apparentemente in salute, valutando età, sesso, abitudine al fumo (anche solo una sigaretta al giorno), valore della pressione sistolica e colesterolo non-HDL (quest'ultimo valore si ottiene sottraendo il colesterolo HDL dal colesterolo totale). Si utilizza il colesterolo non-HDL perché non risente, a differenza dei trigliceridi (che sono inclusi, se la loro concentrazione risulta minore di 400 mg/dL, nel calcolo del colesterolo LDL [lipoproteine a bassa densità] con la formula di Friedewald), delle ore di digiuno e dei comportamenti prima del prelievo (ad esempio il fumo di una sigaretta). Il colesterolo non-HDL, inoltre, è un indicatore più accurato nel paziente diabetico e identifica le lipoproteine più aterogene contenute nell'apolipoproteina B, mentre le raccomandazioni per ridurre il rischio cardiovascolare sono rapportate ai valori di colesterolo LDL.

Queste carte non si applicano a pazienti con già avvenuto e documentato evento cardiovascolare o in gravidanza, o con patologie concomitanti quali diabete mellito, ipercolesterolemia familiare o altre malattie rare o genetiche riguardanti il metabolismo dei lipidi o riguardo l'ipertensione arteriosa, oppure la malattia renale cronica. In particolare, nel caso di pazienti con storia di malattia cardiovascolare acuta, o affetti da diabete mellito, le ultime linee guida riservano delle carte di stratificazione del rischio e di trattamento personalizzate.

Quali obiettivi?

In base al punteggio espresso in percentuale le linee guida suddividono il rischio cardiovascolare in basso, mo-

derato, alto e molto alto e propongono le misure da adottare per ridurlo. Indipendentemente dai valori di rischio ottenuti si raccomanda a tutti: l'abolizione del fumo (è l'unico fattore di rischio che può essere completamente annullato), il mantenimento del peso ideale (indice di massa corporea compreso fra 20 e 25), della pressione arteriosa sistolica <140 mmHg (o <130 mmHg se tollerato), del colesterolo-LDL almeno <100 mg/dl, della glicemia <100 mg/dl e l'adozione e/o il mantenimento di uno stile di vita salutare. Questo comprende, oltre l'astensione dal fumo: i) un'attività fisica quotidiana e regolare (sono raccomandati 150-300 minuti di intensità moderata – almeno una camminata “vivace” di 30 minuti per 5 giorni – o 75-150 minuti di attività intensa a settimana); ii) un'alimentazione tipica mediterranea (molta verdura e frutta, cereali – meglio se integrali), legumi, olio d'oliva, pesce, poca carne e pochi formaggi) con poco sale e zuccheri (anche bibite zuccherate); iii) moderate quantità di alcool.

Si noti che la dieta mediterranea, descritta dopo soggiorni e ricerche condotte nel secondo dopoguerra in Italia e in Grecia, consigliava sobrietà nelle porzioni, perché nelle popolazioni studiate si evidenziavano già all'epoca problemi legati al sovrappeso.

Quali sono le novità delle ultime linee guida del 2021?

Nelle ultime linee guida ESC del 2021 sono riportate alcune novità rispetto alle precedenti del 2016, in particolare nell'utilizzo delle carte del rischio: i) la valutazione del rischio può essere eseguita sulle persone apparentemente sane di tutte le età a partire dai 40 anni e provenienti anche da paesi diversi (per permettere un'inclusione dei migranti), attraverso l'adozione della carta con il rischio relativo al Paese d'origine; ii) viene valutata la probabilità di andare incontro ad un primo evento cardiovascolare maggiore non solo fatale (come accadeva in precedenza), ma anche non fatale; iii) in sostituzione del colesterolo totale viene utilizzato il colesterolo non-HDL; iv) per alcuni Paesi cambia la categoria di rischio: ad esempio l'Italia viene considerata non più Paese a rischio basso ma a rischio moderato, poiché nella popola-

Tabella 1. Target da raggiungere per effettuare un'efficace prevenzione cardiovascolare.

Fumo	Evitare ogni tipo di fumo				
Dieta	Pochi grassi saturi. Preferire prodotti integrali, verdura, frutta, pesce				
Attività fisica	Da 3, 5 a 7 ore di attività fisica mediamente intensa per settimana oppure 30-60 minuti al giorno				
Peso	Indice di massa corporea 20-25 kg/m ² e circonferenza della vita <94 cm (uomini) e <80 cm (donne)				
Pressione arteriosa	<140/90 mmHg				
Lipidi	Rischio	Molto alto	Alto	Moderato	Basso
	LDL-C (mg/dL)*	<55	<70	<100	<100
	Non-HDL-C (mg/dL)*	<85	<100	<130	-
	Trigliceridi (mg/dL)	Nessun obiettivo specifico, anche se livelli <150 mg/dL indicano un rischio basso, mentre livelli più alti indicano la necessità di valutare altri fattori di rischio			
	Apo B* (g/L)	<0,65	<0,80	<1,00	-
Diabete	Mantenere emoglobina glicata (HbA1C) <55 mmol/mol (<7%) e pressione arteriosa <140/80 mmHg				

LDL, lipoproteine a bassa densità; LDL-C, colesterolo LDL; HDL, lipoproteine ad alta densità; non-HDL-C, colesterolo non HDL; Apo B, apolipoproteina B.

zione italiana dagli anni '80 agli anni '90 è aumentato il peso medio di alcuni fattori di rischio (ad esempio il fumo nelle donne).

Osservando la carta del rischio dei Paesi a rischio moderato, si nota che, fra le donne, solo quelle non fumatrici e normotese sono a rischio basso (<5%), invece quelle fumatrici già a 60 anni hanno un rischio molto alto (>10%). Per quanto riguarda gli uomini, i non fumatori hanno un rischio superiore al 10% sopra i 65 anni, mentre i fumatori sopra i 50 anni. Il rischio di malattie cardiovascolari nei fumatori con meno di 50 anni è 5 volte più alto che nei non fumatori e l'abitudine al fumo è più dannosa nelle donne che negli uomini.

Nelle persone senza malattie cardiovascolari accertate, indipendentemente dal rischio, le raccomandazioni suggeriscono, considerando le preferenze del paziente, di raggiungere un valore di pressione sistolica <140 mmHg (preferibilmente anche ≤ 130 mmHg, se tollerato), e di mantenere il colesterolo LDL <100 mg/dL (per pazienti a rischio basso o moderato), oppure, nella popolazione a rischio alto e molto alto, rispettivamente <70 mg/dl e <55 mg/dl, oltre ad una riduzione del 50% del valore di partenza, se già basso, nell'ottica che tanto minore è il valore di LDL tanto migliore è l'*outcome* (*lower is better*). Scompare inoltre l'accettazione di livelli di colesterolo LDL <116 mg/dL nelle persone a basso rischio, previsto dalle linee guida europee del 2019 sul trattamento delle dislipidemie.

I pazienti con storia di infarto miocardico acuto o di ictus sono considerati a rischio molto alto per cui i valori di colesterolo LDL raccomandati sono inferiori a 55 mg/dl, mentre quelli della pressione arteriosa sistolica minori di 140 mmHg, con tendenza ottimale fra 130 e 120 mmHg, da raggiungere, in entrambi i casi nella stragrande maggioranza dei pazienti, attraverso un'adeguata terapia farmacologica.

Infine i malati affetti da diabete mellito sono già considerati a rischio alto o molto alto. In questa categoria, oltre all'adozione di uno stile di vita salutare, sono raccomandati interventi che riducano i valori di emoglobina glicata <7% (<53 mmol/mol), di pressione arteriosa sistolica <140 mmHg (anche qui con tendenza ottimale fra 120 e 130 mmHg), e di colesterolo LDL almeno <70 mg/dl o ridotti di almeno il 50% dei valori di partenza, in presenza di un basso valore.

Le carte del rischio cardiovascolare sono adeguate per i nostri pazienti?

La valutazione del rischio cardiovascolare attraverso gli algoritmi SCORE2 e SCORE2-OP ha sicuramente facilitato i clinici nella precisa stratificazione del rischio e nella personalizzazione di programmi di prevenzione e trattamento. Tuttavia queste carte sono applicabili solo nel paziente apparentemente sano che, nella maggioranza dei casi, affersce in uno studio di Medicina Generale o in un ambulatorio di Cardiologia. In un *setting* ospedaliero (degenza e/o ambulatorio), dove più comunemente lo specialista in Medicina Interna opera, è più facile imbattersi in pazienti più anziani, affetti da diverse comorbidity, anche magari semplicemente solo con storia nota di evento car-

diovascolare acuto. Le ultime linee guida ESC, in alternativa a SCORE2 e SCORE2-OP, non solo offrono algoritmi di gestione del paziente ischemico in prevenzione secondaria e del diabetico, ma considerano anche altre condizioni cliniche che aumentano la probabilità di malattia cardiovascolare o che sono associate a prognosi peggiore. Si considerano: l'insufficienza renale cronica, la fibrillazione atriale, lo scompenso cardiaco, il cancro, la broncopneumopatia cronica ostruttiva, le patologie reumatiche, le infezioni, l'emigrania, i disturbi del sonno e l'apnea notturna, le malattie mentali, la steatosi epatica non alcolica e le condizioni sesso-specifiche (come la gravidanza, l'ovaio policistico, la disfunzione erettile). In questi casi, fondamentale nella riduzione del rischio cardiovascolare è il controllo non solo dei fattori di rischio, che includono non solo quelli già presenti nelle carte, ma anche la familiarità, la genetica, la diagnostica per immagini, l'ambiente, lo stato socio-economico e psicologico, l'indice di massa corporea, la circonferenza addominale, alcuni indici bio-umorali, e soprattutto la fragilità negli anziani, ma anche proprio delle comorbidity, intensificando i trattamenti quando necessario, ad esempio su pazienti specifici anche se asintomatici. Non esiste pertanto uno *score* puntuale di rischio a 10 anni da poter calcolare in questa tipologia di malati; per questo, nella valutazione del rischio cardiovascolare del paziente internistico, è necessario un approccio clinico globale e integrato che tenga conto anche dei possibili molteplici bisogni assistenziali.

Conclusioni

Le carte di rischio cardiovascolare risultano a tutt'oggi degli ottimi strumenti per individuare, stratificare e gestire pazienti apparentemente sani a rischio di sviluppare un evento cardio- o cerebro-vascolare nei 10 anni successivi. Nella maggioranza dei pazienti internistici, generalmente più anziani e pluripatologici, al momento non è possibile eseguire un calcolo di rischio in percentuale, ma bisogna fare affidamento ad una visione sistemica attraverso un approccio clinico globale che è una peculiarità dello specialista internista. Sarebbe utile in futuro sviluppare delle carte di rischio cardiovascolare adattate ai pazienti internistici comorbidi, per favorire una medicina di precisione che vada a migliorare non solo la qualità di vita dei malati ma anche a ridurre i costi di gestione.¹⁻⁴

Bibliografia

1. Donfrancesco C, Lo Noce C, Di Lonardo A, et al. Progetto CUORE: health examination survey e studi longitudinali a supporto della prevenzione cardiovascolare. *Boll Epidemiol Naz* 2021;2:12-21.
2. Istituto Superiore di Sanità. Il Progetto CUORE. Indagini di popolazione. Disponibile da: www.cuore.iss.it/indagini/CuoreDataInfo (ultimo accesso 21/1/2022).
3. Donfrancesco C, Di Lonardo A, Minutoli D, et al. Ipertensione nella popolazione generale adulta italiana: risultati preliminari dell'indagine del Progetto CUORE 2018-2019. In: XXXVII Congresso Nazionale della So-

cietà Italiana dell'Ipertensione Arteriosa. 2020. Disponibile da: <https://siiia.it/aggiornamento-formazione/xxxvi-congresso-nazionale-siia-2020/>

4. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al., ESC Scientific Document Group. 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. 2021;34:3227-37.

Non-commercial use only

Sindrome metabolica: quali strategie?

Gianluca Fontana,¹ Daniele Romanello²

¹Unità Operativa Complessa Medicina Interna, Ospedale Sandro Pertini, Roma, ²Unità Operativa Complessa Medicina Interna, Ospedale San Pietro Fatebenefratelli, Roma, Italia

Durante gli ultimi decenni la società ha subito drastici cambiamenti che hanno influenzato il comportamento umano e lo stile di vita. La meccanizzazione nei posti di lavoro, la globalizzazione della tecnologia, la mancanza di tempo e i miglioramenti nei trasporti, sono alcuni degli aspetti che hanno portato ad un aumento del consumo di cibo in fast-food con un alto contributo calorico e uno stile di vita sedentario.^{1,2} Queste circostanze hanno contribuito notevolmente a condurre a una nuova pandemia: l'obesità. Questo problema non riguarda solo i paesi industrializzati, ma anche i paesi in via di sviluppo, poiché questi paesi stanno acquisendo stili di vita simili a quelli occidentali.

La prevalenza della sindrome metabolica è molto variabile, poiché dipende dall'età, dal gruppo etnico, dai vari gradi di obesità e dalla predisposizione a sviluppare il diabete mellito di tipo 2. Nei paesi occidentali oltre il 35% degli ultracinquantenni soffre di sindrome metabolica, con una maggior prevalenza nelle donne rispetto agli uomini. In tutto il mondo si stima che il 20-25% degli adulti abbia una sindrome metabolica.³

Il costo totale della malattia, incluso il costo dell'assistenza sanitaria e la perdita di potenziali attività economiche, è di trilioni a livello globale.

Le conseguenze metaboliche legate a uno stile di vita malsano furono proposte nel 1923 da Kylin e consistono nello sviluppo di ipertensione arteriosa, iperglicemia, iperu-

ricemia e obesità.⁴ “L'obesità androgena” che contribuisce al diabete e alle malattie cardiovascolari (CVD) è stata proposta in seguito da Vague nel 1940.⁵ Il tipo di obesità addominale con iperinsulinemia, in particolare, è stata indicata come fattore primario che porta alla sindrome metabolica e alla CVD indipendentemente dall'obesità complessiva.⁶⁻⁸ Inoltre la sindrome metabolica e l'obesità viscerale sono state anche correlate ad altre malattie croniche, come la demenza, alcuni tipi di cancro,^{9,10} la malattia epatica associata a disfunzione metabolica (MASLD), le apnee notturne, la malattia renale cronica, la sindrome dell'ovaio policistico e l'infertilità maschile.¹¹

La sindrome metabolica racchiude un insieme di fattori di rischio cardiovascolare che si intrecciano per creare un singolo fattore di rischio multiplo per la patologia aterosclerotica,¹² come risulta anche dal report del *National Cholesterol Education Program* che ha dato vita ai principali criteri utilizzati per definire la sindrome metabolica.¹³ In Tabella 1, le definizioni principali di sindrome metabolica.

I primi studi di imaging che hanno misurato l'adiposità con l'uso della tomografia computerizzata hanno suggerito che c'era una notevole eterogeneità nell'accumulo di grasso addominale (viscerale vs. sottocutaneo).^{14,15} Da allora, molti grandi studi di imaging cardiometabolico hanno dimostrato che un eccesso di accumulo di tessuto adiposo viscerale (e non di grasso sottocutaneo) era un correlato chiave delle caratteristiche dell'insulino-resistenza.¹⁶⁻²⁴

Più recentemente, con la disponibilità della spettroscopia a risonanza magnetica, è diventato possibile misurare in modo non invasivo con grande precisione l'accumulo di grasso nel fegato. Con l'uso di questa tecnica, è stato scoperto che l'eccesso di grasso epatico è associato essenzialmente alle stesse anomalie metaboliche del clustering osservate nell'obesità viscerale.²⁵⁻²⁷ Pertanto, il fenotipo comprendente adiposità viscerale e grasso epatico è la forma più diffusa di insulino-resistenza o sindrome metabolica.²⁴

In effetti, la sindrome metabolica è caratterizzata dalla resistenza all'insulina (IR) correlata al diabete e l'obesità viscerale. Tuttavia molti soggetti con sindrome metabolica non mostrano IR né tutti gli individui obesi hanno una sindrome metabolica.²⁸⁻³⁰ Pertanto, né l'insulino-resistenza né l'obesità centrale spiegano completamente le caratteristiche fisiopatologiche della sindrome metabolica e altri fattori implicati sono l'infiammazione, la genetica, l'epigenetica e le anomalie del ritmo circadiano.

Il concetto di IR fu introdotto da Himmsworth nel 1936.³¹ Ciò è stato successivamente confermato da Yalow e Berson con la misurazione dell'insulina stessa ed è stato stabilito che l'IR predominava nel diabete di tipo 2 e che l'iperinsulinemia era il miglior predittore dello sviluppo del

Corrispondente: Gianluca Fontana, Unità Operativa Complessa Medicina Interna, Ospedale Sandro Pertini, Roma, Italia.
E-mail: gianluca.fontana@aslroma2.it

Parole chiave: sindrome metabolica; prevenzione; insulino-resistenza.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano di non avere potenziali conflitti di interesse.

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2024
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2024; 12(4):e7

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

diabete di tipo 2 in soggetti non diabetici.³²⁻³⁵ Reaven ha coniato il termine Sindrome X, in seguito ribattezzato da altri in sindrome metabolica, per descrivere il ruolo di IR come motore della dislipidemia aterosclerotica, diabete di tipo 2 e ipertensione arteriosa.³⁶

In condizioni fisiologiche, l'insulina si lega al suo recettore portando alla fosforilazione della tirosina dei substrati a valle inclusa l'attivazione del percorso della fosfoinositide 3-chinasi (PI3K) con conseguente reclutamento di GLUT4 per mediare il trasporto di glucosio nei muscoli, nel fegato e nel tessuto adiposo in cui è fosforilato e immagazzinato come glicogeno o metabolizzato per produrre ATP. Il motivo per cui l'IR porta all'aterogenesi è stato attribuito all'attivazione da parte dell'insulina della proteina attivata dal mitogeno (MAP) via della chinasi che, in condizioni di IR, è preponderante rispetto alla via silenziosa PI3K. L'attività subnormale di PI3K-Akt porta a una riduzione della formazione endoteliale di ossido nitrico e disfunzione endoteliale, riduzione della traslocazione di GLUT4 e quindi riduzione dell'assorbimento di glucosio nei muscoli scheletrici e nel tessuto adiposo.³⁷ Allo stesso tempo, la persistenza dell'attività della chinasi MAP provoca un'espressione aumentata delle molecole di endotelina-1 e di adesione endoteliale con mitogenesi delle cellule muscolari lisce vascolari che porta ad anomalie vascolari e aumento del rischio di aterosclerosi.

L'infiammazione sistemica è stata fortemente legata alla sindrome metabolica e alla CVD attraverso biomarcatori del sistema immunitario. La sindrome metabolica è associata a citochine pro-infiammatorie come fattore di necrosi tumorale (TNF), interleuchina b ed è caratterizzata da un'infiammazione sistemica cronica di basso grado manifestata da un'elevata proteina C reattiva (CPR).³⁸ L'infiammazione cronica collega la sindrome metabolica a IR e CVD attraverso la promozione della disfunzione vascolare.³⁹⁻⁴¹ L'ipertrofia degli adipociti, il flusso sanguigno locale anormale, l'iposia, l'espressione alterata dell'adipochina e l'infiltrazione locale delle cellule immunitarie promuovono l'adiposopia. Durante la progressione della sindrome metabolica infatti gli adipociti si allargano e cambiano forma per produrre TNF- α . Il TNF- α sopprime la produzione di trasportatore di

glucosio di tipo 4 (GLUT4) e induce insulino-resistenza, che è responsabile dell'infiammazione cronica e causa di diabete.⁴² Di recente, l'attenzione è stata focalizzata anche sugli adipociti beige,⁴³ poiché gli adipociti beige convertono l'acido grasso e gli zuccheri in energia, che poi consumano. Quindi aumentare la percentuale di adipociti beige nel corpo sembra in grado di prevenire l'insorgenza della sindrome metabolica.^{44,45} Anche gli adipociti bianchi sani sono importanti perché producono adiponectina e migliorano la produzione di insulina dalle cellule β del pancreas.

Un altro ruolo nella sindrome metabolica è svolto dall'ereditarietà, infatti la sua influenza può variare dal 10 al 30% ed è stato documentato in studi su gemelli.⁴⁶

Gli individui con sindrome metabolica hanno un rischio due volte maggiore di morire e un rischio tre volte maggiore di avere un infarto o un ictus e cinque volte maggiore di sviluppare il diabete di tipo 2 rispetto agli individui senza sindrome metabolica.^{3,47} Pertanto è importante capire quali fattori dello stile di vita, come la dieta e l'attività fisica, sono fondamentali per lo sviluppo della sindrome metabolica. Gli operatori sanitari devono assumere una posizione di *leadership* nel dirigere la società verso una comunità sana. La maggior parte dei medici non parla ai pazienti delle buone abitudini alimentari e della necessità di un'adeguata attività fisica. Invece poche parole e incoraggiamenti durante la visita di routine possono fare molto per cambiare le abitudini delle persone.

I benefici dell'attività fisica comprendono il mantenimento di un peso sano, il miglioramento della salute mentale, la riduzione della pressione sanguigna e dei trigliceridi, oltre all'aumento dei valori di lipoproteine ad alta densità (HDL) tramite il suo impatto sull'insulino-resistenza.⁴⁸⁻⁵⁷ Essa va oltre l'immediato beneficio del dispendio calorico determinando cambiamenti strutturali nei muscoli, aumento del numero di mitocondri nelle fibre, secrezione di ormoni metabolicamente benefici come l'Irisina con inversione della resistenza all'insulina muscolare e riduzione della lipogenesi epatica postprandiale.⁵⁸ I muscoli così consumano direttamente acidi grassi liberi come fonte di energia evitando il loro accumulo nel fegato.⁵⁹ Pertanto, l'esercizio fisico fornisce un potente mezzo per evitare la sindrome

Tabella 1. Definizioni principali di sindrome metabolica.*

WHO (1998)	NCEP/ATP III (2001-2005)	IDF (2005)
Insulino-resistenza o diabete o ridotta tolleranza al glucosio o alterazione del glucosio a digiuno, oltre a due di queste condizioni: - Indice di massa corporea ≥ 30 kg/m ² o rapporto vita $>0,9$ uomo/ $0,85$ donna - Pressione sanguigna $\geq 140/90$ mmHg o trattamento antiipertensivo - Trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/150 mg/dl) o trattamento ipolipemizzante - HDL $<0,9$ mmol/l (35 mg/dl) uomo, $<1,0$ (39 mg/dl) donna - Glucosio 5,6 mmol/dl (101 mg/dl) o trattamento ipoglicemico - Microalbuminuria	Almeno 3 dei seguenti: - Circonferenze di vita ≥ 102 cm uomo e 88 donna - Pressione sanguigna $\geq 130/85$ mmHg o trattamento antiipertensivo - Trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/(150mg/dl) o trattamento ipolipemizzante - HDL <1 mmol/l (39 mg/dl) uomo, $<1,3$ (50 mg/dl) donna - Glucosio 5,6 mmol/dl (101 mg/dl) o trattamento ipoglicemico	Obesità addominale definita come circonferenza della vita ≥ 94 cm negli uomini e ≥ 80 cm nelle donne, più almeno due dei seguenti criteri: - Trigliceridi a digiuno aumentato >150 mg/dl ($\geq 1,7$ mmol/l) o trattamento ipolipemizzante - HDL $<0,9$ mmol/l (40 mg/dl) uomo $<1,1$ (50 mg/dl) donne o trattamento ipolipemizzante - Aumento della pressione arteriosa $\geq 130/85$ mmHg o trattamento antiipertensivo - Alto livello di glucosio a digiuno >100 mg/dl (5,6 mmol/l) o T2DM

WHO, World Health Organization; NCEP/ATP III, National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; IDF, Immune Deficiency Foundation; HDL, lipoproteine ad alta densità; T2DM, diabete mellito di tipo 2.

*Di Daniele N, Noce A, Viridri MF, et al. Impact of Mediterranean diet on metabolic syndrome, cancer and longevity. *Oncotarget* 2017;8:8947-79.

metabolica, evidenza supportata dai risultati dello studio del Programma di prevenzione del diabete,⁶⁰ dove nel gruppo sottoposto ad attività fisica si è ridotta significativamente la prevalenza della sindrome metabolica rispetto al gruppo di controllo. Sebbene la quantità di attività fisica raccomandata sia variegata nei diversi studi, raggiungere 150-300 minuti a settimana di attività a intensità moderata o 75-150 minuti a settimana di attività a intensità vigorosa, ha dimostrato costantemente di avere benefici significativi sul rischio cardiometabolico. Invece alti livelli di inattività fisica o comportamento sedentario sono stati associati a esiti avversi sulla salute. Un riassunto degli studi chiave sull'attività fisica è mostrato in Tabella 2.

La dieta raccomandata prevede un basso contenuto di grassi saturi e di carboidrati ad alto indice glicemico, basse quantità di alcol, un alto consumo di pesce, in particolare il pesce azzurro e l'assunzione di elevate quantità di frutta, verdura e cereali integrali. Dal *Seven Countries Study* negli anni 50, passando per il Predimed fino ad altri studi sono state fornite robuste prove a sostegno di un ruolo benefico della dieta tradizionale mediterranea nella prevenzione del diabete e della sindrome metabolica.

Il *Seven Countries Study* ha svelato tassi di mortalità cardiovascolare particolarmente bassi nei paesi intorno al Mar Mediterraneo.⁶¹ Tali bassi tassi di CVD sono stati attribuiti, almeno in parte, al contenuto intrinsecamente basso di acidi grassi saturi nella dieta degli abitanti del Mediterraneo rispetto agli abitanti dei paesi settentrionali come la Finlandia.⁶²

Nello studio PREDIMED (PREvenzione con DIeta-MEDiterranea) la dieta mediterranea è intesa come un modello di alimentazione per la sindrome metabolica, dando benefici sulla morbilità e mortalità cardiovascolare, aumentando i livelli di colesterolo HDL, riduzione della pressione arteriosa, miglioramento della funzione endoteliale, dell'insulino-resistenza e della sindrome metabolica, riducendo la tendenza a sviluppare DM2, il rischio pro-trombotico e proinfiammatorio e favorendo la capacità antiossidante.⁶³

Una revisione sistemica sugli effetti dei polifenoli sulla sindrome metabolica fatta di recente ha mostrato che molti polifenoli influenzano favorevolmente la riduzione della sindrome metabolica. Ricerche recenti hanno dimostrato che il resveratrolo riduce il rischio di obesità e MASLD e

Tabella 2. Riassunto degli studi chiave sull'attività fisica.*

Studi osservazionali			
Autore, anno	N (uomini/donne), età media	Valutazione	Risultati chiave
Thune, 1998	5220/5869, 34.4 e 33.7, rispettivamente	Auto-report PA	PA più alta associata a un migliore profilo di rischio metabolico complessivo nell'arco di 7 anni
Laaksonen, 2002	612 uomini, 51.4 anni	Valutazione dell'LTPA negli ultimi 12 mesi tra uomini ad alto rischio; seguito per 4 anni	>3 h/settimana LTPA da moderata a vigorosa riduce della metà le probabilità rispetto agli uomini sedentari di avere MetSyn
Sisson, 2010	697/749, 47.5 anni	Accelerometria	La prevalenza di MetSyn è diminuita all'aumentare dei passi giornalieri
Ekelund, 2007	103/155, 40.8 anni	Accelerometria, test di esercizio fisico, misure biometriche	Movimento totale del corpo inversamente associato a trigliceridi, insulina, HDL e rischio metabolico raggruppato
Studi di intervento per esercizi			
Autore, anno	N (uomini/donne), età media	Intervento	Risultati chiave
Look AHEAD, 2013	3063/2082, 58.8 anni	Soggetti con diabete di tipo 2 assegnati in modo casuale all'intervento intensivo di stile di vita o al supporto e all'educazione del diabete	Il gruppo di intervento ha avuto maggiori riduzioni della perdita di peso, dell'emoglobina glicata e di tutti i fattori di rischio cardiovascolare (tranne LDL)
Stewart, 2004	53/62, 63.6 anni	6 mesi di allenamento in soggetti con MetSyn o ad alto rischio di MetSyn	Gruppo di esercizi migliorato VO ₂ max, forza muscolare e massa corporea magra; riduzioni del grasso totale e addominale e miglioramento del rischio di CVD
Katzmarzyk, 2003	288/333, 31.6 anni	20 settimane di allenamento aerobico controllato	Su 105 pazienti con MetSyn, il 30,5% non è stato più classificato con sindrome metabolica dopo l'allenamento
Balducci, 2008	329/234, 52.4 anni	Allenamento aerobico e di resistenza due volte alla settimana per 1 anno	Gruppo di esercizi ha migliorato il profilo di rischio fitness, HbA1c e CVD
Diabetes Prevention Program Research Group, 2002	3234 50.6 anni	Intervento sullo stile di vita (150 min/settimana PA e consulenza nutrizionale) vs. metformina vs. placebo	Il gruppo di intervento sullo stile di vita ha ottenuto un'inversione del 38% di MetSyn e una riduzione del 41% di MetSyn di nuova insorgenza

PA, attività fisica; LTPA, attività fisica del tempo libero; MetSyn, sindrome metabolica; HDL, lipoproteine ad alta densità; LDL, lipoproteine a bassa densità; VO₂ max, massimo volume di ossigeno consumato per minuto; CVD, malattie cardiovascolari; HbA1c, emoglobina glicata.

*Myers J, Kokkinos P, Nyelin E. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. *Nutrients* 2019;11:1652.

migliora le condizioni del microbiota intestinale.⁶⁴ I polifenoli nel vino rosso inoltre prevengono l'arteriosclerosi.⁶⁵ In una meta-analisi di studi prospettici il consumo di basse quantità di alcol sembra essere associato a un ridotto rischio di sindrome metabolica, invece il consumo eccessivo di alcol sembra aumentarne il rischio.⁶⁶ Inoltre alcuni studi riportano un sinergismo tra MASLD e epatopatia alcolica (ALD), infatti il consumo di quantità moderate o elevate di alcol sembra peggiorare il danno epatico nei pazienti affetti da MASLD, così come la sindrome metabolica aumenterebbe il danno epatico in caso di ALD.^{67,68} La soglia alcolica considerata dannosa è di 20 g/giorno (140 g/settimana) per le donne e di 30 g/giorno (210 g/settimana) per gli uomini.

I risultati di una recente revisione sistematica e di una meta-analisi sull'associazione tra sindrome metabolica e modelli dietetici hanno mostrato che i modelli comprendenti acidi grassi saturi sono associati a un aumento del rischio di sindrome metabolica.⁶⁹ Un'elevata assunzione di grassi saturi potrebbe anche causare una modulazione indesiderata del metabolismo delle lipoproteine, con aumento del colesterolo totale e lipoproteine a bassa densità, trigliceridi, diminuzione della concentrazione di colesterolo HDL e dall'apolipoproteina A-I che sono tutti correlati alla sindrome metabolica. Un altro meccanismo potrebbe essere la produzione di citochine infiammatorie e la disfunzione endoteliale.⁷⁰

Altri fattori dietetici sono noti per prevenire la sindrome metabolica. Tra questi oltre all'olio d'oliva, la capsiaicina, la luteolina, la curcumina, la cannella e il rosmarino.

Dati epidemiologici mostrano che il consumo di alimenti ricchi di capsiaicina, ad esempio il peperoncino, sono associati a una minore prevalenza di obesità e sindrome metabolica. L'esperidina migliora la resistenza all'insulina, l'ipertensione, l'iperglicemia, l'ipercolesterolemia, i livelli di trigliceridi, TNF- α e hs-CPR nel sangue.^{71,72} L'acido carnosico è un importante componente bioattivo dell'estratto di rosmarino ed ha effetti benefici sull'obesità e la sindrome metabolica.⁷³ Recentemente è stato dimostrato che 3 g di cannella per 16 settimane ha portato a miglioramenti significativi della sindrome metabolica in una coorte dell'India settentrionale.⁷⁴

L'assunzione simultanea di sostanze fitochimiche contenute in agrumi e uva insieme alla vitamina D migliora lo stato del microbiota intestinale e l'immunità, prevenendo la sindrome metabolica e le malattie correlate. I fitochimici contenuti negli agrumi includono polifenoli come esidina, rutina e naringina; quelli nelle uve includono quercetina, procyanidina e acido oleanolico. La vitamina D, inoltre, ha anche effetti protettivi sul sistema circolatorio, è coinvolta nell'attività antiossidante e sopprime la produzione proinfiammatoria di citochine da cellule infiammatorie.^{75,76} Questi fitochimici sono contenuti in alcuni nutraceutici che possono quindi essere di aiuto nella prevenzione della sindrome metabolica.

Negli ultimi anni, la ricerca ha dimostrato che i tempi e la frequenza dei pasti sono associati alla sindrome metabolica. Saltare la colazione, il pranzo o la cena, così come mangiare in modo irregolare, tutte abitudini frequenti al giorno d'oggi, può facilitare lo sviluppo della sindrome metabolica. Inoltre, studi epidemiologici hanno dimostrato che mangiare a tarda notte è associato ad un aumentato rischio di obesità e malattie cardiovascolari.⁷⁷⁻⁷⁹ Invece, mangiare pasti fre-

quenti e mangiare al mattino può avere un effetto protettivo sulla sindrome metabolica.

Anche la privazione di sonno è stata correlata a fattori di rischio della sindrome metabolica come aumento della pressione sanguigna e insulino-resistenza.^{80,81} Una durata del sonno inferiore a 6 ore è stata associata ad un aumentato rischio di sindrome metabolica e CVD e le meta analisi supportano questa associazione.⁸²⁻⁸⁴

La sindrome metabolica incide anche sui ritmi circadiani. Poiché alcuni microbi intestinali producono ormoni correlati al sonno come la melatonina, la disbiosi sembra indurre insonnia causata dalla mancanza di melatonina.⁸⁵ È stato stabilito inoltre un legame tra ritmi circadiani e componenti della sindrome metabolica, come il metabolismo del glucosio e obesità.^{86,87}

Infine, alcuni casi di sindrome metabolica sono iatrogeni a causa dell'ampio uso di alcuni farmaci, in particolare antidepressivi e anti-psicotici.⁸⁸ Molti farmaci per l'HIV sono anche obesogenici.

Tra i farmaci sviluppati per il trattamento del diabete di tipo 2, come metformina, iSGLT2, TZD, agonisti del GLP1 e inibitori della DPP IV, tutti hanno dimostrato utilità nel ridurre l'insulino-resistenza e prevenire la sindrome metabolica.⁸⁹⁻⁹¹

In Tabella 3, il riepilogo di alcune delle raccomandazioni di stile di vita e dieta mediterranea per la prevenzione della sindrome metabolica.

Tabella 3. Raccomandazioni di stile di vita e dieta mediterranea per la prevenzione della sindrome metabolica.*

- Consumo giornaliero di varie verdure e frutta fresche, noci, semi
- Prodotti a base di cereali (pane, pasta, riso), per lo più interi
- Consumo di legumi più volte alla settimana
- Olio extra vergine di oliva spremuto a freddo per cucinare e condire come principale fonte di grasso
- Erbe e spezie per aggiungere sapore ai piatti
- Frutta fresca ogni giorno come dessert, consumo raro di dolci, torte e dessert
- Pesce e frutti di mare (2-3 volte a settimana)
- Consumo giornaliero di prodotti lattiero-caseari, in particolare yogurt (piccole porzioni di formaggio e meno frequentemente)
- Uova, fonte di proteine di alta qualità, da 2 a 4 volte a settimana
- Infrequente consumo di carne rossa/trasformata e in piccole porzioni (1-2 volte al mese)
- Acqua come bevanda principale
- Bere quantità moderate di vino ai pasti (per le donne: ≤ 1 bicchiere/giorno; per gli uomini: da 1 a 2 bicchieri/giorno)
- Preferire alimenti freschi, prodotti locali, che sono stati poco lavorati
- Dimensioni delle porzioni moderate
- Moderata attività fisica ogni giorno
- Preparare e consumare pasti in compagnia di altre persone
- Riposare in modo appropriato (abbastanza tempo e qualità del sonno notturno e alla fine dormire per un breve periodo di tempo durante il giorno, se necessario [siesta])

*Dominguez LJ, Di Bella G, Veronese N, Barbagallo M. Impact of Mediterranean diet on chronic non-communicable diseases and longevity. *Nutrients* 2021;13:2028.

Bibliografia

1. Alegria E, Castellano JM, Alegria A. Obesidad, síndrome metabólico y diabetes: implicaciones cardiovasculares y actuación terapéutica. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:752-64.
2. Fundación Española de la Nutrición (FEN). Libro Blanco de la Nutrición en España. Madrid: Fundación Española de la Nutrición, 2013.
3. Alberti G, Zimmet P, Shaw J. The IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. International Diabetes Federation; Brussels, Belgium; 2006.
4. Kylin E. Studien über das Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämiesyndrom. *Zentralblatt für Innere Medizin* 1923;44:105-27.
5. Vague P. The degree of masculinized differentiation of obesity. *Am. J. Clin. Nutr.* 1956;4:20-34. doi: 10.1093/ajcn/4.1.20.
6. Kaplan NM. The Deadly Quartet. Upper-Body Obesity, Glucose Intolerance, Hypertriglyceridemia, and Hypertension. *Arch Intern Med* 1989;149:1514-20.
7. Després JP, Lemieux I, Bergeron J, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1039-49.
8. McLaughlin T, Lamendola C, Liu A, Abbasi F. Preferential fat deposition in subcutaneous versus visceral depots is associated with insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1756-E1760.
9. Yates KF, Sweat V, Yau PL, Turchiano MM, Convit A. Impact of metabolic syndrome on cognition and brain: a selected review of the literature. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:2060-7.
10. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism* 2019;92:121-35.
11. Civeira Murillo F, Perez Ruiz MR, Baila-Rueda L. Síndrome metabólico: concepto, epidemiología, etiopatogenia y complicaciones. *Medicine* 2013;11:2402-9.
12. Talwalkar PG, Sreenivas CG, Gulati A, Baxi H. Journey in guidelines for lipid management: From adult treatment panel (ATP)-I to ATP-III and what to expect in ATP-IV. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17:628-35.
13. Pladevall M, Singal B, Williams LK, et al. A single factor underlies the metabolic syndrome: a confirmatory factor analysis. *Diabetes Care* 2006;29:113-22.
14. Ferland M, Després JP, Tremblay A, et al. Assessment of adipose tissue distribution by computed axial tomography in obese women: Association with body density and anthropometric measurements. *Br J Nutr* 1989;61:139-48.
15. Tokunaga K, Matsuzawa Y, Ishikawa K, Tarui S. A novel technique for the determination of body fat by computed tomography. *Int J Obes* 1983;7:437-45.
16. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006;444:881-7.
17. Després JP, Lemieux I, Bergeron J, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1039-49.
18. Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation* 2012;126:1301-13.
19. Neeland IJ, Poirier P, Després JP. Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity: clinical challenges and implications for management. *Circulation* 2018;137:1391-406.
20. Shah RV, Murthy VL, Abbasi SA, et al. Visceral adiposity and the risk of metabolic syndrome across body mass index: the MESA Study. *JACC Cardiovasc Imag* 2014;7:1221-35.
21. Smith U. Abdominal obesity: a marker of ectopic fat accumulation. *J Clin Invest* 2015;125:1790-2.
22. Matsuzawa Y. Pathophysiology and molecular mechanisms of visceral fat syndrome: the Japanese experience. *Diabetes Metab Rev* 1997;13:3-13.
23. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. *J Atheroscler Thromb* 2011;18:629-39.
24. Neeland IJ, Ross R, Després JP, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:715-25.
25. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Boren J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1225-36.
26. Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:901-10.
27. Stefan N, Schick F, Haring HU. Causes, characteristics, and consequences of metabolically unhealthy normal weight in humans. *Cell Metab* 2017;26:292-300.
28. Cheal KL, Abbasi F, Lamendola C, et al. Relationship to insulin resistance of the adult treatment panel III diagnostic criteria for identification of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004;53:1195-2000.
29. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2906-12.
30. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006;444:881-7.
31. Himsworth HP. Diabetes mellitus: Its differentiation into insulin-sensitive and insulin insensitive types. *Lancet* 1936;1:127-30.
32. Yalow RS, Berson SA. Plasma insulin concentrations in nondiabetic and early diabetic subjects. Determinations by a new sensitive immuno-assay technique. *Diabetes* 1960;9:254-60.
33. Ginsberg H, Olefsky JM, Reaven GM. Further evidence that insulin resistance exists in patients with chemical diabetes. *Diabetes* 1974;23:674-8.
34. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237:E214-E223.
35. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med* 1993;329:1988-92.
36. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.

37. Sylow L, Kleinert M, Richter EA, Jensen TE. Exercise-stimulated glucose uptake regulation and implications for glycaemic control. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13:133-48.
38. Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, et al. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:961-7.
39. Festa A, D'Agostino R Jr., Howard G, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42-7.
40. Lee WY, Park JS, Noh SY, et al. C-reactive protein concentrations are related to insulin resistance and metabolic syndrome as defined by the ATP III report. *Int J Cardiol* 2004;97:101-6.
41. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391-7.
42. Halle M, Berg A, Northoff H, Keul J. Importance of TNF-alpha and leptin in obesity and insulin resistance: a hypothesis on the impact of physical exercise. *Exerc Immunol Rev* 1998;4:77-94.
43. Owens B. Cell physiology: The changing colour of fat. *Nature* 2014;508:S52-S53.
44. Wu J, Boström P, Sparks LM, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell* 2012;150:366-76.
45. Chouchani ET, Kazak L, Spiegelman BM. New Advances in Adaptive Thermogenesis: UCP1 and Beyond. *Cell Metab* 2019;29:27-37.
46. Povel CM, Boer JM, Feskens EJ. Shared genetic variance between the features of the metabolic syndrome: heritability studies. *Obes Rev* 2011;12:952-57.
47. Stern MP, Williams K, González-Villalpando C, et al. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2004;27:2676-81.
48. Pucci G. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: a review of the literature. *Pharmacol Res* 2017;120:34-42.
49. Bull F, Goenka S, Lambert V, Pratt M. Physical Activity for the Prevention of Cardiometabolic Disease. In: Prabhakaran D, Anand S, Gaziano TA, Mbanya JC, Wu Y, Nugent R, editors. *Cardiovascular, Respiratory, and Related Disorders*. 3rd ed. The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank; Washington, DC, USA; 2017;5.
50. Myers J. The new AHA/ACC guidelines on cardiovascular risk: When will fitness get the recognition it deserves? *Mayo Clin Proc* 2014;89:722-6.
51. Franklin BA. Physical activity to combat chronic diseases and escalating health care costs: the unfilled prescription. *Curr Sports Med Rep* 2008;7:122-5.
52. Sallis RE, Matuszak JM, Baggish AL, et al. Call to action on making physical activity assessment and prescription a medical standard of care. *Curr Sports Med Rep* 2016;15:207-14.
53. Berra K, Rippe J, Manson JE. Making physical activity counseling a priority in clinical practice: the time for action is now. *JAMA* 2015;314:2617-8.
54. Omura JD, Bellissimo MP, Watson KB, et al. Primary care providers' physical activity counseling and referral practices and barriers for cardiovascular disease prevention. *Prev Med* 2018;108:115-22.
55. US Department of Health and Human Services. *Physical Activity Guidelines for Americans*. 2nd ed. U.S. Department of Health and Human Services; Washington, DC, USA; 2018.
56. Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ. Metabolic syndrome and insulin resistance: Underlying causes and modification by exercise training. *Compr Physiol* 2013; 3:1-58.
57. Henriksen EJ. Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. *J Appl Physiol* 2002;93: 788-96.
58. Hofmann T, Elbelt U, Stengel A. Irisin as a muscle-derived hormone stimulates thermogenesis—a critical update. *Peptide* 2014;54:89-100.
59. Lipke K, Kubis-Kubiak A, Piwowar A. Molecular mechanism of lipotoxicity as an interesting aspect in the development of pathological states—current view of knowledge. *Cells* 2022;11:844.
60. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: The Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;142:611-9.
61. Toshima H, Keys A, Koga Y, Blackburn H. Lessons for science from the seven countries study: a 35-year collaborative experience in cardiovascular disease epidemiology. Springer; Tokyo, Japan; 2012.
62. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am. J. Epidemiol* 2017;185:1130-42.
63. Arpon A, Milagro FI, Razquin C, et al. Impact of consuming extra-virgin olive oil or nuts within a Mediterranean diet on DNA methylation in peripheral white blood cells within the PREDIMED-navarra randomized controlled trial: a role for dietary lipids. *Nutrients* 2017;10:15.
64. Wang P, Wang J, Li D, Ke W, Chen F, Hu X. Targeting the gut microbiota with resveratrol: a demonstration of novel evidence for the management of hepatic steatosis. *J Nutr Biochem* 2020;81:108363.
65. Iijima K, Yoshizumi M, Ouchi Y. Effect of red wine polyphenols on vascular smooth muscle cell function—molecular mechanism of the 'French paradox'. *Mech Ageing Dev* 2002;123:1033-9.
66. Sun K, Ren M, Liu D, et al. Alcohol consumption and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective studies. *Clin Nutr* 2014;33:596-602.
67. Hagström H, Hegmar H, Moreno C. Interactions between the metabolic syndrome and alcohol consumption increases the risk of liver disease. *United European Gastroenterol J* 2024;12:168-76.
68. Åberg F, Byrne CD, Pirola CJ, et al. Alcohol consumption and metabolic syndrome: clinical and epidemiological impact on liver disease. *J Hepatol* 2023;78:191-206.
69. Rodríguez-Monforte M, Sánchez E, Barrio F, et al. Metabolic syndrome and dietary patterns: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Nutr* 2017;56:925-47.
70. Hosseinpour-Niazi S, Mirmiran P, Hosseini-Esfahani F, Azizi F. Is the metabolic syndrome inversely associated

- with butter, non-hydrogenated-and hydrogenated-vegetable oils consumption: Tehran lipid and glucose study. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;112:20-9.
71. Yari Z, Cheraghpour M, Hekmatdoost A. Flaxseed and/or hesperidin supplementation in metabolic syndrome: An open-labeled randomized controlled trial. *Eur J Nutr* 2021;60:287-98.
 72. Yari Z, Movahedian M, Imani H, et al. The effect of hesperidin supplementation on metabolic profiles in patients with metabolic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Nutr* 2020;59:2569-77.
 73. Zhao Y, Sedighi R, Wang P, Chen H, Zhu Y, Sang S. Carnosic acid as a major bioactive component in rosemary extract ameliorates high-fat diet-induced obesity and metabolic syndrome. *J Agric Food Chem* 2015;63:4843-52.
 74. Jain SG, Puri S, Misra A, et al. Effect of oral cinnamon intervention on metabolic profile and body composition of Asian Indians with metabolic syndrome: a randomized double-blind control trial. *Lipids Health Dis* 2017;16:113-6.
 75. Kim DH, Meza CA, Clarke H, et al. Vitamin D and Endothelial Function. *Nutrients* 2020;12:575.
 76. Xu Y, Baylink DJ, Chen CS, et al. The importance of vitamin D metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19. *J Transl Med* 2020;18:322.
 77. Yoshida J, Eguchi E, Nagaoka K, et al. Association of night eating habits with metabolic syndrome and its components: a longitudinal study. *BMC Public Health* 2018;18:1-12.
 78. Jakubowicz D, Barnea M, Wainstein J, Froy O. High caloric intake at breakfast vs. dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women. *Obesity* 2013;21:2504-12.
 79. Kutsuma A, Nakajima K, Suwa K. Potential association between breakfast skipping and concomitant late-night-dinner eating with metabolic syndrome and proteinuria in the Japanese population. *Scientifica* 2014;2014:253581.
 80. Gangwisch JE. A review of evidence for the link between sleep duration and hypertension. *Am J Hypertens* 2014;27:1235-42.
 81. Chattu VK, Chattu SK, Burman D, et al. *Healthcare*. MDPI; Basel, Switzerland: 2019. The interlinked rising epidemic of insufficient sleep and diabetes mellitus.
 82. Chaput JP, McNeil J, Després JP, et al. Short sleep duration is associated with an increased risk of developing features of the metabolic syndrome in adults. *Prev Med* 2013;57:872-7.
 83. Xi B, He D, Zhang M, et al. Short sleep duration predicts risk of metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2014;18:293-7.
 84. Lian Y, Yuan Q, Wang G, Tang F. Association between sleep quality and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res* 2019;274:66-74.
 85. Matenchuk BA, Mandhane PJ, Kozyrskyj AL. Sleep, circadian rhythm, and gut microbiota. *Sleep Med Rev* 2020;53:101340.
 86. Stenvers DJ, Scheer FA, Schrauwen P, et al. Circadian clocks and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15:75-89.
 87. Rüger M, Scheer FA. Effects of circadian disruption on the cardiometabolic system. *Rev Endocr Metab Disord* 2009;10:245-60.
 88. Newcomer JW. Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: a review of recent evidence. *J Clin Psychiatry* 2007;68:20-7.
 89. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the diabetes prevention program. *Ann Intern Med* 2005;142:611-9.
 90. Ruderman NB, Carling D, Prentki M, et al. AMPK, insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2013;123:2764-72.
 91. Wu H, Esteve E, Tremaroli V, et al. Metformin alters the gut microbiome of individual with treatment-naïve type 2 diabetes contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med* 2017;23:850-8.

Il prediabete: l'iperglicemia intermedia può diventare un fattore preventivo di patologia?

Tiziana Marcella Attardo,¹ Luca Fontanella,² Valentina Della Chiara³

¹SC Medicina, Ospedale L. Confalonieri, Luino ASST Sette Laghi, Varese; ²Medicina Interna ad Indirizzo Cardiovascolare e Dismetabolico, Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale dei Colli, Monaldi, Napoli; ³Medicina Interna, Ospedale San Pietro Fatebenefratelli, Roma, Italia

La Federazione Internazionale del Diabete (IDF) ha stimato che nel 2021 il 10,5% della popolazione adulta mondiale è risultata affetta da diabete mellito, pari a 537 milioni di individui; inoltre prevede che entro il 2045 la percentuale aumenti al 12,2%, per un totale di 783 milioni.^{1,2} Tenuto conto, poi che nel 2021, circa il 10% della popolazione adulta globale presentava una condizione di alterata tolleranza al glucosio (IGT), si stima che la percentuale di questi individui, ad alto rischio di diventare soggetti con diabete mellito di tipo 2, possa aumentare nel 2045 fino al 11,4%, cioè interessare 730 milioni di soggetti nel mondo.

Il diabete mellito può essere diagnosticato in base all'emoglobina glicosilata, con valori $\geq 6,5\%$ (≥ 48 mmol/mol) o alla glicemia, ovvero con glicemia a digiuno (FPG) ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l), o con glicemia a 2 ore (PG a 2 ore) durante una curva da carico con 75 g di glucosio (OGTT), con valori ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l), o a seguito di riscontro di una glicemia random ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l), associata ai classici sintomi di iperglicemia (ad esempio poliuria, polidipsia e perdita di peso inspiegabile) (Tabella 1).³

L'alterata glicemia a digiuno (IFG), secondo i criteri *American Diabetes Association* (ADA) (Tabella 2), è una condizione di iperglicemia a digiuno, definita con valori di

glicemia a digiuno tra i 100 e i 125 mg/dL (da 5,6 a 6,9 mmol/L), mentre la ridotta tolleranza ai glicidi (IGT) è una condizione caratterizzata da valori glicemici tra i 140 ai 199 mg/dL (da 7,8 a 11,0 mmol/L) a due ore dall'OGTT.³ Va precisato, però, che l'Organizzazione Mondiale della Sanità, invece, definisce l'IFG con limite inferiore di 110 mg/dL (6,1 mmol/L) e non di 100 mg/dL. Un intervallo di HbA1C compreso tra 5,7 e 6,4% (39-47 mmol/mol) identifica un gruppo di individui ad alto rischio di diabete mellito e di *outcomes* negativi cardiovascolari.

Analogamente a quelli con IFG e/o IGT, gli individui con HbA1C pari a 5,7-6,4% (39-47 mmol/mol) dovrebbero essere informati del loro aumentato rischio di sviluppare diabete mellito e malattie cardiovascolari e consigliati sulle strategie efficaci per ridurre il loro rischio, attraverso – *in primis* – le modifiche dello stile di vita. Interventi più aggressivi e un attento *follow-up* dovrebbero poi essere perseguiti per i soggetti considerati a rischio molto elevato (ad esempio, quelli con HbA1C $> 6,0\%$ [> 42 mmol/mol]) e individui con sia IFG che IGT).³

La Tabella 3 riassume i soggetti a rischio di diabete e/o con prediabete da sottoporre a periodici *follow-up*. In aggiunta, la scala di rischio dell'ADA è un ulteriore strumento di facile utilizzo per screenare la popolazione a rischio di progressione verso la malattia diabetica tra gli adulti asintomatici (Figura 1).³

Recentemente, l'IDF ha pubblicato un *Position Statement* che punta l'attenzione su una nuova categoria: l'iperglicemia intermedia (IH), partendo dalla considerazione che numerose evidenze scientifiche hanno mostrato come una glicemia ad un'ora dall'OGTT può identificare individui con valori normali di tolleranza al glucosio (NGT) (definita dall'emoglobina glicata (HbA1c $< 5,7\%$ [$38,8$ mmol/mol]) o di FPG < 100 mg/dL (5,6 mmol/L) o PG a 2 ore < 140 mg/dL (7,8 mmol/L), cioè che non sono né IFG né IGT, ma che possono avere un diabete mellito non ancora diagnosticato o che sono ad alto rischio di sviluppare la malattia diabetica.⁴

Il *Position Statement* dell'IDF ha definito una glicemia post-carico ≥ 155 mg/dL (8,6 mmol/L) a 1 ora nelle persone con NGT durante un OGTT, una condizione definita iperglicemia intermedia, altamente predittiva per rilevare la progressione verso il diabete di tipo 2, verso complicanze micro e macrovascolari, sindrome delle apnee notturne, malattia epatica associata a disfunzione metabolica (MASLD) e steatoepatite associata a disfunzione metabolica (MASH), condizioni, in generale, riconosciute per conferire un aumento del rischio di morbilità e mortalità.

Corrispondente: Tiziana Marcella Attardo, SC Medicina, Ospedale L. Confalonieri, Luino ASST Sette Laghi, Varese, Italia.
E-mail: tizianamarcella.attardo@asst-settelaghi.it

Parole chiave: prediabete; iperglicemia intermedia; IH; IDF *position statement*.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano di non avere potenziali conflitti di interesse.

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2024

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2024; 12(4):e8

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

Inoltre, un valore di glicemia ad un'ora dopo OGTT \geq a 209 mg/dL (11,6 mmol/L) è considerato diagnostico di diabete mellito e merita i prosegui del caso.⁴

Data la prevalenza in costante aumento del diabete e la necessaria ed urgente azione per fermare o ritardare questa malattia e prevenire l'eccesso di morte e di disabilità ad essa correlate, è imperativo mettere in atto tutto quello che abbia la capacità di rendere sostenibile l'assistenza sanitaria, garantire una produttività sociale e migliorare la qualità di vita delle persone, riducendone la mortalità.

Il *Position Statement* fornisce forti evidenze che parlano da diversi studi clinici maturati negli anni e in grado

di poter ridefinire gli attuali criteri diagnostici per l'IH e il diabete mellito tipo 2, aggiungendo la glicemia ad un'ora dopo OGTT. Il PG ad 1 ora, infatti, offre l'opportunità di evitare una classificazione errata dello stato glicemico se vengono utilizzati solo FPG o HbA1c ed è in grado di intercettare precocemente quelle persone ad alto rischio, permettendo di porre in essere tutte quelle strategie per evitare una probabile progressione verso il diabete mellito di tipo 2 (Tabella 4).⁴

Le osservazioni presentate dal recente *Position Statement* dell'IDF gettano le basi per un progresso in ambito di medicina preventiva.

Tabella 1. Criteri per la diagnosi di diabete in soggetti non in gravidanza. (Tradotta e modificata da *American Diabetes Association Professional Practice Committee*, 2024).³

HbA1C \geq 6,5% (\geq 48 mmol/mol)

Il test deve essere eseguito in un laboratorio utilizzando un metodo certificato NGSP e standardizzato per il test DCCT.*

FPG \geq 126 mg/dl (\geq 7,0 mmol/L)

Il digiuno è definito come assenza di apporto calorico per almeno 8 ore.*

PG a 2 ore \geq 200 mg/dl (\geq 11,1 mmol/L) durante l'OGTT

Il test deve essere eseguito come descritto dall'OMS, utilizzando un carico di glucosio contenente l'equivalente di 75 g di glucosio anidro disciolto in acqua.*

In un individuo con sintomi classici di iperglicemia o crisi iperglicemica, una glicemia casuale \geq 200 mg/dL (\geq 11,1 mmol/L)

Casuale è in qualsiasi momento della giornata, indipendentemente dal tempo trascorso dal pasto precedente.

NGSP, Programma nazionale di standardizzazione della emoglobina glicosilata; DCCT, studio sul controllo e le complicanze del diabete; FPG, glicemia a digiuno; OGTT, test di tolleranza al glucosio orale; PG a 2 ore, glicemia a 2 ore; OMS, Organizzazione Mondiale della Sanità. *In assenza di iperglicemia inequivocabile, la diagnosi richiede due risultati anomali dei test ottenuti contemporaneamente (ad esempio, A1C e FPG) o in due momenti temporali diversi.

Tabella 2. Criteri che definiscono il prediabete in soggetti non in gravidanza. (Tradotta e modificata da *American Diabetes Association Professional Practice Committee*, 2024).³

HbA1c tra 5.7-6.4% (39-47 mmol/mol)

oppure

FPG tra 100 mg/dL (5.6 mmol/L) e 125 mg/dL (6.9 mmol/L) (IFG)

oppure

2-h PG durante 75-g OGTT tra 140 mg/dL (7.8 mmol/L) e 199 mg/dL (11.0 mmol/L) (IGT)

FPG, glicemia a digiuno; IFG, alterata glicemia a digiuno; IGT, alterata tolleranza al glucosio; OGTT, curva da carico di glucosio; 2-h PG, glicemia a due ore dal carico orale di glucosio.

Tabella 3. Criteri per screening del prediabete in soggetti asintomatici. (Tradotta e modificata da *American Diabetes Association Professional Practice Committee*, 2024).³

1 Adulti in sovrappeso o obesi (BMI \geq 25 kg/m² o \geq 23 kg/m² negli individui asiatici-americani) che presentano uno o più dei seguenti fattori di rischio:

- parente di primo grado con diabete mellito
- etnia ad alto rischio (ad esempio: afro-americano, latino-americano, nativo americano, asiatico-americano, isole del Pacifico)
- storia di malattie cardiovascolari
- ipertensione arteriosa (\geq 130/80 mmHg o in terapia per l'ipertensione)
- valori di colesterolo HDL $<$ 35 mg/dL ($<$ 0,9 mmol/L) e/o livello di trigliceridi $>$ 250 mg/dL ($>$ 2,8 mmol/L)
- sindrome dell'ovaio policistico
- inattività fisica
- altre condizioni cliniche associate ad insulino-resistenza (ad esempio, obesità grave, *acanthosis nigricans*)

2 Le persone con prediabete (A1C \geq 5,7% [\geq 39 mmol/mol], IGT o IFG) devono essere sottoposte a test ogni anno

3 Le persone a cui è stato diagnosticato un diabete gestazionale dovrebbero sottoporsi a test almeno ogni 3 anni

4 Per tutte le altre persone, i test dovrebbero iniziare all'età di 35 anni

5 Se i risultati sono normali, i test devono essere ripetuti ad intervalli minimi di 3 anni, prendendo in considerazione test più frequenti a seconda dei risultati iniziali e delle condizioni di rischio

6 Persone con HIV, esposizione a farmaci ad alto rischio, anamnesi di pancreatite

GDM, diabete gestazionale; IFG, alterata glicemia a digiuno; IGT, alterata tolleranza glicidica.



Sei a rischio per il Diabete di tipo 2?

Scala di Rischio:

SCRIVI IL PUNTEGGIO
NELLA CASELLA

1. Quanti anni hai?
- a. Meno di 40 (0 punti)
 - b. 40-49 (1 punto)
 - c. 50-59 (2 punti)
 - d. Più di 60 (3 punti)

2. Se maschio o femmina?.....
- Maschio (1 punto) Femmina (0 punti)

3. Se sei di sesso femminile, ti è mai stato diagnosticato il diabete gestazionale?.....
- Sì (1 punto) No (0 punti)

4. Tua madre o tuo padre o tuo fratello o sorella sono affetti da diabete?.....
- Sì (1 punto) No (0 punti)

5. Ti è mai stata diagnosticata l'ipertensione arteriosa?.....
- Sì (1 punto) No (0 punti)

6. Fai attività fisica?.....
- Sì (1 punto) No (0 punti)

7. Qual è la tua categoria di peso corporeo?
Controlla la tabella a destra.....

Altezza (cm)	Peso (kg)		
147	54-64	65-86	>87
150	56-67	68-89	>90
153	58-69	70-92	>93
155	60-71	72-95	>96
157	62-74	75-98	>99
160	64-76	77-101	>102
163	66-78	79-104	>105
165	68-81	82-108	>109
167	70-84	85-112	>103
170	72-86	87-115	>116
173	74-89	90-118	>119
175	77-92	93-121	>122
177	79-94	95-125	>126
180	81-97	98-129	>130
183	83-100	101-133	>133
185	86-102	103-136	>137
187	88-105	106-140	>141
190	91-108	109-144	>144
193	93-111	112-148	>149
	1 punto	2 punti	3 punti
Se pesi meno della colonna a destra inserisci 0 punti			

SOMMA IL TUO
PUNTEGGIO

Se il punteggio è uguale o superiore a 5:

Hai un rischio aumentato di avere il diabete di tipo 2. In ogni caso, solo il tuo medico può confermare la diagnosi di diabete o di prediabete, condizione nella quale i valori di glicemia sono aumentati, ma non ancora così elevati da porre diagnosi di diabete

Parla con il tuo medico per valutare la possibilità di ulteriori approfondimenti diagnostici.

Riduci il tuo rischio:

La buona notizia è che puoi gestire il tuo rischio di sviluppare diabete mellito tipo 2. Piccoli passi possono fare la differenza nell'aiutarti a vivere più a lungo e meglio.

Se presenti un alto rischio di diabete, il primo passo è quello di contattare il tuo dottore per valutare la necessità di effettuare ulteriori approfondimenti diagnostici

Figura 1. Scala di rischio per Diabete Mellito tipo 2 dell'American Diabetes Association. (Tradotta e modificata da Bergman et al., 2024).¹

Il prediabete e la steatosi epatica: un binomio inscindibile

La steatosi epatica (SLD) è definita come un accumulo di trigliceridi che coinvolge più del 5% degli epatociti. Secondo le ultime raccomandazioni internazionali, possiamo classificare la steatosi epatica in diverse forme quali la MASLD e la MASH, nonché una serie di condizioni legate a fattori secondari di accumulo di grasso epatico (alcol-related, epatopatia da farmaco, criptogenetica).⁵

La steatosi epatica è una condizione estremamente diffusa, in particolar modo nei paesi più sviluppati, dove può raggiungere una prevalenza del 30%. Un recente studio condotto in Asia su oltre 5 milioni di partecipanti, denuncia dati ancora più allarmanti come una prevalenza del 44,39% di steatosi epatica, del 10,57% di steatosi epatica severa, del 2,85% di fibrosi epatica avanzata e dello 0,87% di cirrosi epatica.⁶

Il prediabete e la MASLD sono due condizioni inscindibili: difatti per definire un paziente affetto da MASLD è necessaria la presenza di steatosi epatica valutata con metodica strumentale ed almeno un fattore di rischio cardiovascolare; tra questi ultimi sono inclusi non solo il diabete conclamato, ma anche la presenza di IFG o l'IGT.⁵

L'insulino-resistenza è uno dei fattori chiave nello sviluppo della steatosi epatica e della steatoepatite inducendo un accumulo di acidi grassi al livello epatico, causato sia da un aumento della lipogenesi nonché dall'inibizione della β -ossidazione mitocondriale. Inoltre, l'insulino-resistenza promuove meccanismi di disfunzione mitocondriale con stress ossidativo e produzione di specie reattive dell'ossigeno; tale condizione può indurre uno stato infiammatorio sistemico con rilascio di citochine proinfiammatorie come interleuchina-6 e fattore di necrosi tumorale- α . Nei soggetti predisposti sia da fattori genetici che da modifiche epigenetiche, le suddette condizioni possono indurre un danno epatocitario cronico con attivazione delle cellule stellate epatiche e deposizione di matrice fibrosa.⁷

Sia il prediabete che la steatosi epatica sono fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di diabete mellito tipo 2 e malattie cardiovascolari; inoltre la steatosi è associata ad un maggior rischio di sviluppare tumori sia epatici che ex-

traepatici.⁸ Recenti metanalisi dimostrano come con l'avanzare del danno epatico aumenti sia il rischio cardiovascolare che il danno renale.^{9,10}

Identificare precocemente i soggetti affetti da MASLD è fondamentale per indirizzarli in un giusto percorso atto a ridurre l'insorgenza delle principali complicanze correlate a tale condizione clinica. I pazienti affetti da MASLD necessitano di un'iniziale stadiazione del danno epatico, le linee guida consigliano l'applicazione di due semplici test come il fibrosis (FIB)-4 e l'elastografia epatica (VCTE). In caso di presenza di segni di danno epatico (FIB-4 >1.3 e VCTE >8 kPa), è indicata una valutazione presso un centro epatologico specializzato.⁵

Attualmente, le linee guida non raccomandano una terapia farmacologica per il trattamento della MASLD, ma è ampiamente dimostrato che sia la steatosi epatica che il prediabete traggono enormi benefici dalle modifiche dello stile di vita. Il 14 marzo 2024, negli USA, la Food and Drug Administration ha approvato il Resmetirom, un agonista dei recettori beta dell'ormone tiroideo, per il trattamento dei pazienti adulti affetti da steatoepatite non alcolica (NASH) con fibrosi di grado moderato e severo. Lo studio che ha portato a tale decisione da parte della FDA ha dimostrato, su 1050 pazienti adulti, la risoluzione della NASH, senza peggioramento della fibrosi, nel 25,9% dei pazienti nel gruppo resmetirom 80 mg e nel 29,9% di quelli nel gruppo resmetirom 100 mg, rispetto al 9,7% di quelli nel gruppo placebo ($P < 0.001$).¹¹

Diverse altre molecole sono in fase di studio per il trattamento della MASLD/MASH, in particolare, diversi farmaci utilizzati per il trattamento del diabete, come gli GLP-1AR, SGLT-2 e i DDP-4 inibitori, hanno dimostrato un'efficacia nel migliorare sia l'evoluzione della malattia epatica che le complicanze ad essa correlate.¹² Sono però necessarie maggiori conferme e dati affinché venga approvato per il trattamento della steatosi epatica.

Sindrome dell'ovaio policistico e prediabete

Vi sono sempre maggiori evidenze a supporto dell'ipotesi che la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) possa es-

Tabella 4. Iperglicemia intermedia. (Tradotta e modificata da Sun *et al.*, 2022).⁴

La glicemia ad 1 ora ≥ 155 mg/dL (8,6 mmol/L) per la diagnosi di iperglicemia intermedia

- 1 Definisce l'alto rischio di diabete mellito di tipo 2 negli adulti, nei bambini e nei giovani
- 2 È associato a profili metabolici e aterogenici peggiori
- 3 Identifica il rischio di complicanze micro e macrovascolari e di mortalità
- 4 Identifica il rischio di OSAS e MASLD
- 5 Si verifica prima dell'inizio dell'IGT
- 6 È agevole per lo *screening* dei pazienti ad alto rischio
- 7 Fornisce l'opportunità di una diagnosi precoce e di un intervento nelle popolazioni ad alto rischio identificati con strumenti di screening primari, come la scala di rischio dell'ADA
- 8 Identifica soggetti che potrebbero trarre beneficio dallo stile di vita e dagli interventi farmacologici per ridurre la progressione verso il diabete mellito di tipo 2
- 9 Riduce la durata dell'OGTT da 2 a 1 ora rendendolo più pratico e clinicamente accettabile
- 10 La soglia di glicemia ad 1 ora ≥ 209 mg/dL (11,6 mmol/L) pone diagnosi di diabete mellito

OSAS, sindrome delle apnee notturne; MASLD, metabolic dysfunction associated steatotic liver disease; IGT, alterata tolleranza al glucosio; ADA, American Diabetes Association; OGTT, curva da carico di glucosio.

sere un complesso disturbo multigenico con forti influenze ambientali, come dieta e stile di vita e soprattutto associato ad alterazioni metaboliche come l'insulino-resistenza. Pertanto, la strategia terapeutica non dovrebbe essere orientata solo alla risoluzione dei disturbi correlati all'iperandrogenismo e alla disfunzione ovarica, bensì anche al miglioramento delle alterazioni metaboliche, favorendo l'instaurarsi di un circolo virtuoso.

È ormai chiaro che le alterazioni metaboliche sono una componente centrale della sindrome dell'ovaio policistico: più del 60% delle donne affette dalla sindrome presenta resistenza insulinica (e si arriva al 100% nelle pazienti obese).¹³ La resistenza insulinica è l'anticamera del diabete, della sindrome metabolica e delle patologie cardiovascolari.

Trattandosi di una patologia tipicamente endocrinologica, per anni è stata trattata con la somministrazione di ormoni femminili (estroprogestinici o solo progesterone) e antiandrogeni. Ma i contraccettivi, anche quelli che contengono bassi livelli di estrogeni, non solo non sono efficaci verso le alterazioni metaboliche della malattia, ma possono peggiorare il profilo lipidico, con aumento soprattutto dei trigliceridi.

Pertanto, la terapia dell'ovaio policistico è mirata a trattare la condizione di iperinsulinemia presente e causa della stessa sindrome, con miglioramento del disturbo metabolico e ormonale di conseguenza. Diversi studi hanno dimostrato i benefici della metformina sui tassi di ovulazione e sul profilo ormonale delle donne con PCOS. Po-Kai *et al.* hanno dimostrato che l'assunzione regolare di metformina per 24 mesi ha indotto, sia nelle donne in sovrappeso che in quelle normopeso, un aumento della frequenza mestruale e una diminuzione dell'indice di massa corporea, del testosterone e dei livelli di ormone luteinizzante.¹⁴

In sintesi, la metformina è considerata un trattamento efficace per molte donne con PCOS, soprattutto quelle con insulino-resistenza.

Bibliografia

1. Bergman M, Manco M, Satman I, et al. International Diabetes Federation Position Statement on the 1-hour post-load plasma glucose for the diagnosis of intermediate hyperglycaemia and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2024;209:111589.
2. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;183:109119. Erratum in: *Diabetes Res Clin Pract* 2023;204:110945.
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes - 2024. *Diabetes Care* 2024;47:S20-S42.
4. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;183:109119. Erratum in: *Diabetes Res Clin Pract* 2023;204:110945.
5. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology* 2023;78:1966-86.
6. Man S, Deng Y, Ma Y, et al. Prevalence of liver steatosis and fibrosis in the general population and various high-risk populations: a nationwide study with 5.7 million adults in China. *Gastroenterology* 2023;165:1025-40.
7. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease [NAFLD]. *Metabolism* 2016;65:1038-48.
8. Wei S, Hao Y. The relationship between metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and the incidence rate of extrahepatic cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:985858.
9. Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut* 2020;69:1691-705.
10. Byrne CD, Targher G. NAFLD as a driver of chronic kidney disease. *J Hepatol* 2020;72:785-801.
11. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis. *N Engl J Med* 2024;390:497-509.
12. Jang H, Kim Y, Lee DH. Outcomes of various classes of oral antidiabetic drugs on nonalcoholic fatty liver disease. *JAMA Intern Med* 2024;184:375-83.
13. Cassar S, Misso ML, Hopkins WG, et al. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. *Human Reprod* 2016;31:2619-31.
14. Po-Kai Y, Chih-Yuan H, Mei-Jou C, et al. The efficacy of 24-month metformin for improving menses, hormones, and metabolic profiles in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:890-9.

Obesità e dislipidemia: una *liaison* non sempre obbligata

Federica Lorenzi,¹ Giulia Maria Pontesilli²

¹Medicina Interna e Geriatria, Ospedale L.P. Delfino, Colferro (RM); ²Medicina Generale, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Rovigo, Italia

Obesità come patologia multifattoriale

“L’obesità rappresenta oggi uno dei maggiori problemi di salute pubblica a livello globale. Insieme al sovrappeso costituisce un importante fattore di rischio per malattie croniche non trasmissibili, ed è anche tra i principali fattori di rischio oncologico”. Queste sono le parole del Ministro della Salute Orazio Schillaci contenute all’interno dell’*Obesity Monitor* del 2023.¹

L’obesità è una patologia metabolica che ha raggiunto proporzioni epidemiche, e che secondo l’Organizzazione Mondiale della Sanità rappresenta il più grande problema di salute cronica globale degli adulti e una delle principali cause di invalidità e di morte.² L’obesità è, infatti, una pandemia che colpisce in Italia 6 milioni di persone, che arrivano a 23 milioni (dati ISTAT) se si prende in considerazione chi vive in condizioni di sovrappeso. Nonostante i numeri di questa malattia che colpisce a livello globale circa un 1.4 miliardi di persone (42% della popolazione adulta), ad oggi la patologia – in Italia – non ha ottenuto un pieno riconoscimento istituzionale (Tabella 1).

La crescita di questo problema riguarda tutte le fasce d’età, senza risparmiare quella pediatrica.³ La patogenesi dell’obesità è complessa e multifattoriale, comprendendo fattori genetici, epigenetici, neuronali, endocrini, sociali, situa-

zionali e psicologici che entrano in gioco nella regolazione del bilancio energetico e nella deposizione del grasso.^{4,5}

Adiposopatia

Il tessuto adiposo è un vero e proprio organo endocrino e immune attivo, formato, come gli altri organi, da cellule (gli adipociti), matrice extracellulare, vasi e nervi che permettono lo scambio di ormoni, citochine e altri mediatori metabolici.⁶ Il tessuto adiposo, quindi, oltre alla funzione di immagazzinare energia, contribuisce alla regolazione del metabolismo energetico, glucidico e lipidico, e svolge un ruolo anche per la regolazione di altre importanti funzioni per l’organismo.⁶ Gli adipociti bianchi sono in grado di secernere ormoni (Leptina e Adiponectina), citochine (fattore di necrosi tumorale- α , interleuchina-6, ecc.), proteine infiammatorie (aptoglobina, proteina C reattiva, ecc.), proteine coinvolte nell’angiogenesi e nell’omeostasi vascolare (*nerve growth factor* inducibile, inibitore-1 dell’attivatore del plasminogeno, angiotensinogeno) e altre sostanze che permettono di modulare lo stato infiammatorio ed influenzare il metabolismo del soggetto.⁶ In presenza di un bilancio energetico cronicamente positivo, l’energia in eccesso, una volta esaurito l’accumulo nel sottocute, si deposita come “grasso ectopico” a livello viscerale (fegato, cellule beta del pancreas, epicardio, peri-vascolare, ecc.), determinando una condizione che prende il nome di adiposopatia.⁷ Il termine “adiposopatia” (o grasso malato) fa riferimento, inoltre, alle alterazioni della struttura del tessuto adiposo patogeno (ipertrafia e iperplasia degli adipociti, infiammazione) e alla secrezione delle sostanze infiammatorie, e identifica, quindi, una malattia simile ad altre organopatie.⁸

Nei pazienti con obesità vi è una maggiore incidenza dei principali fattori di rischio cardiovascolare, tra i quali ipertensione arteriosa, diabete mellito, dislipidemia e sindrome dell’apnee ostruttive del sonno. Ogni due anni vissuti in una condizione di obesità il rischio di mortalità per cause cardiovascolari aumenta del 7%.⁹ L’obesità comporta anche un rischio più elevato di sviluppare diverse forme di cancro e osteoartriti.²

Non è in discussione che l’eccesso di adiposità possa essere dannoso per la salute. Sarebbe però rilevante determinare gli aspetti disfunzionali del tessuto adiposo che clinicamente correlano al grado di adiposopatia. Numerosi studi hanno dimostrato che gli adipociti possono essere malati anche quando non in eccesso, e gli individui clinicamente magri possono avere caratteristiche della sindrome metabolica. Questo fenomeno, cosiddetto *lean-on-the-outside-fat-on-the-inside* (LOFI), ha creato un paradosso: il ter-

Corrispondente: Federica Lorenzi, Medicina Interna e Geriatria, Ospedale L.P. Delfino, Colferro (RM), Italia.
E-mail: federica.lorenzidoc@gmail.com

Parole chiave: obesità, dislipidemia, colesterolo, LDL, HDL.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano di non avere potenziali conflitti di interesse.

Nota dell’editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell’editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall’editore.

©Copyright: the Author(s), 2024
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2024; 12(4):e9

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

mine “obesità” o “adiposità in eccesso” non può più essere utilizzato per descrivere adeguatamente il processo di malattia adipocitaria che si verifica indipendentemente dalla massa adiposa. Il termine “adiposopatia” meglio caratterizza la molteplicità di effetti che l’adipocita malato può avere sull’organismo nel suo complesso. La capacità di nominare questa entità in modo più conciso consente di organizzare il materiale educativo intorno a un tema centrale che non è contraddittorio o confuso.¹⁰

Per contro, taluni autori hanno operato in letteratura una distinzione fra due fenotipi di obesità: il paziente con obesità “metabolicamente malato” e quello “metabolicamente sano”. Il primo fenotipo è caratterizzato dalla saturazione della capacità di reclutamento ed ipertrofia degli adipociti, che, unitamente ad eventi endocrino-immunologici, predispone all’accumulo del grasso viscerale, con le alterazioni morfo-funzionali e metaboliche di cui sopra.⁹

Il paziente con obesità metabolicamente sano, invece, tende ad avere la prevalenza dell’accumulo adiposo sottocutaneo e almeno inizialmente, le alterazioni metaboliche tipiche del primo fenotipo tendono a non essere presenti o a

non essere significative. È importante sottolineare che la distinzione tra i due citati fenotipi di obesità non può essere netta. Infatti, non è raro identificare pazienti con un fenotipo metabolico intermedio, e, inoltre, il fenotipo metabolicamente sano sembra essere transitorio: ciò giustifica ulteriormente i tentativi terapeutici di perdita di peso in questo sottogruppo di pazienti, che potrebbero non trarre beneficio dalla riduzione del peso corporeo nella stessa misura dei pazienti con obesità “malsana”. Mentre l’assenza di anomalie metaboliche può ridurre il rischio di diabete di tipo 2 e malattie cardiovascolari nei pazienti con obesità metabolicamente sani rispetto a quelli malati, si tratta comunque di un rischio più alto rispetto a individui normopeso sani.¹¹

Fisiopatologia del tessuto adiposo viscerale

L’accumulo di tessuto adiposo può interessare aree anatomiche diverse del corpo umano. Dal punto di vista clinico ha destato particolare interesse l’obesità viscerale, altresì definita obesità androide, intraddominale. Numerosi studi epidemiologici e fisiopatologici hanno messo in luce che

Tabella 1. Persone di 18 anni e più per indice di massa corporea, sesso e classe di età, anno 2021 (per 100 persone di 18 anni e più dello stesso sesso e classe di età).

Classi di età	Indice di massa corporea			Totale	
	Sottopeso	Normopeso	Sovrappeso		
Maschi					
18-24	5,0	70,5	20,1	4,4	100,0
25-34	1,1	61,3	30,6	7,0	100,0
35-44	0,5	47,1	42,2	10,2	100,0
45-54	0,4	39,9	44,0	15,7	100,0
55-64	0,5	34,3	49,0	16,2	100,0
65-74	0,2	30,6	50,3	18,8	100,0
75 e più	0,6	38,0	48,4	13,0	100,0
Totale	0,9	44,1	42,1	12,9	100,0
Femmine					
18-24	12,2	74,1	9,5	4,2	100,0
25-34	8,2	69,0	17,1	5,6	100,0
35-44	5,4	64,7	21,9	7,9	100,0
45-54	4,1	58,8	25,6	11,4	100,0
55-64	2,9	55,0	30,0	12,1	100,0
65-74	2,1	45,1	36,3	16,5	100,0
75 e più	3,1	45,6	36,3	15,0	100,0
Totale	4,7	57,3	26,8	11,1	100,0
Maschi e femmine					
18-24	8,4	72,2	15,1	4,3	100,0
25-34	4,6	65,1	24,0	6,3	100,0
35-44	3,0	55,9	32,0	9,1	100,0
45-54	2,3	49,5	34,7	13,6	100,0
55-64	1,7	45,0	39,2	14,1	100,0
65-74	1,2	38,3	42,9	17,6	100,0
75 e più	2,1	42,5	41,2	14,2	100,0
Totale	2,9	50,9	34,2	12,0	100,0

Fonte: Indagine “Aspetti della vita quotidiana”, 2021.

l'accumulo di grasso viscerale rappresenta un fattore di rischio di malattia cardiovascolare più rilevante dell'obesità genericamente intesa. Per definizione, obesità viscerale si riferisce specificamente ad un accumulo di tessuto adiposo periviscerale addominale, non quindi in sede sottocutanea, valutabile in modo accurato con l'utilizzo di tecniche radiologiche quali la tomografia computerizzata o la risonanza magnetica nucleare.

È stata dimostrata una significativa associazione tra obesità viscerale e insulino-resistenza, dislipidemia (ipertrigliceridemia, ridotto colesterolo nelle lipoproteine ad elevata densità [HDL] e lipoproteine a bassa densità [LDL] piccole e dense), ipertensione, aumento dei *markers* infiammatori e di diatesi trombotica. L'espressione fenotipica di queste anomalie cardiometaboliche trova il suo paradigma nella sindrome metabolica recentemente ridefinita dal *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* e dall'*International Diabetes Federation* (Tabella 1).¹²

Sindrome metabolica, sindrome X, sindrome da insulino-resistenza, profilo lipidico aterogeno sono definizioni usate di volta in volta per descrivere la presenza concomitante, o *clustering*, di peculiari alterazioni metaboliche associate ad un aumentato rischio di malattia cardiovascolare precoce che condividono la presenza di obesità viscerale e insulino-resistenza come elementi focali dal punto di vista fisiopatologico. La dislipidemia che tipicamente si associa all'obesità viscerale è caratterizzata da: i) aumento della concentrazione plasmatica di trigliceridi (TG), conseguenza soprattutto dell'aumento delle lipoproteine a bassissima densità (VLDL); ii) presenza di LDL in prevalenza più piccole e dense del normale, marcatamente aterogene; iii) bassi livelli di colesterolo HDL. Molto spesso risultano aumentati anche i valori di apolipoproteina B, la componente proteica costitutiva delle LDL, ma anche delle VLDL e delle lipoproteine a densità intermedia. L'aumento del colesterolo totale e LDL, benché talora presente, non è una caratteristica comune né tipica del fenotipo lipidico proprio dell'insulino-resistenza.¹²⁻¹⁴ Il colesterolo lipoproteico non ad alta densità (HDL-C) comprende tutte le lipoproteine aterogene (contenenti apo-B) ed è calcolato come: colesterolo totale - HDL-C = colesterolo non-HDL. Il rapporto tra colesterolo non-HDL-C e rischio cardiovascolare è tanto forte quello con il colesterolo LDL. I livelli di colesterolo non-HDL contengono, in sostanza, le stesse informazioni di una misurazione della concentrazione del plasma di apoB. Il colesterolo non-HDL è usato come item per l'algoritmo *Systemic Coronary Risk Estimation 2* (SCORE2) e *SCORE2-older persons*.^{15,16}

Cause di dislipidemia

Tra le cause di dislipidemia secondaria vi sono problematiche correlate allo stile di vita (obesità, inattività fisica, eccessivo consumo di alcolici, fumo di sigaretta, dieta ad elevato contenuto di grassi saturi, carboidrati) e condizioni mediche (patologia epatica ostruttiva, ipotiroidismo, sindrome nefrosica, anoressia, sindrome metabolica, insulino-resistenza, diabete mellito, malattia epatica associata a disfunzione metabolica, insufficienza renale cronica, sindrome di Cushing, infezione da HIV, lupus eritematoso sistemico, lipodistrofia).¹⁷ L'ipercolesterolemia familiare (FH) è invece una patologia autosomica semi dominante: gli individui con una copia di una variante patogena (cioè, mo-

noallelici o eterozigoti) hanno un fenotipo anormale che è intermedio tra gli individui con genetica normale e quelli con due copie di una variante patogena (biallelici, omozigoti). La forma monoallelica di FH ha una prevalenza nella popolazione di ~1 su 300 persone e la forma biallelica che ha una prevalenza di ~1 su 300 000-400 000 persone. La FH non trattata è associata allo sviluppo prematuro di patologia aterosclerotica e dunque a maggior predisposizione ad eventi cardiovascolari, ictus, e ischemia degli arti periferici.¹⁸ Esistono poi forme poligeniche di dislipidemia: rispetto ai soggetti con cause monogeniche di dislipidemia, quelli con ipercolesterolemia poligenica tendono ad avere un fenotipo più moderato e i livelli di colesterolo possono essere maggiormente influenzati da fattori ambientali o secondari. I tratti poligenici si raggruppano ancora nelle famiglie ma il modello di ereditarietà è più complesso e i fenotipi possibili tra i parenti di primo grado sono più vari che con un tratto monogenico.¹⁹

La maggior parte dei casi di ipertrigliceridemia dell'adulto è secondaria. Le condizioni che aumentano la produzione di TG e/o ne compromettono la clearance includono obesità, sindrome metabolica, diete ricche di grassi o zuccheri semplici, consumo di alcol, diabete mellito di tipo 2, ma anche patologie renali, gravidanza (principalmente il terzo trimestre), paraproteinemie, lupus eritematoso sistemico e alcuni farmaci, compresi corticosteroidi, estrogeni orali, tamoxifene, tiazidi, beta-bloccanti non selettivi, sequestranti degli acidi biliari, ciclofosfamide, farmaci antiretrovirali e agenti antipsicotici di seconda generazione.¹⁷ Esistono poi cause genetiche di ipertrigliceridemia (come la sindrome da chilomicronemia familiare e la disbetalipoproteinemie).¹⁷

Conclusioni

L'obesità metabolicamente sana non dovrebbe essere considerata una condizione sicura, che non richiede un trattamento per l'obesità, ma può guidare il processo decisionale per un trattamento personalizzato e stratificato del rischio.¹¹

Ad oggi, nell'armamentario terapeutico, il medico ha a disposizione farmaci per gestire l'obesità, che ha avuto un riconoscimento in ambito scientifico, ed è considerata una patologia in grado di incrementare il rischio cardiovascolare dei nostri pazienti sia in presenza di altri fattori di rischio come il diabete o le dislipidemie sia in assenza di essi.^{3,20} D'altro canto, le dislipidemie possono essere fisiopatologicamente correlate all'obesità, ma è a nostro parere opportuno operare uno *screening* sulla popolazione generale e trattare i pazienti con dislipidemia, effettuando una valutazione del rischio cardiovascolare per ciascun paziente. I pazienti affetti da obesità possono beneficiare in termini lipidologici di un calo ponderale, ottenuto tramite dietoterapia e modifiche dello stile di vita, terapia farmacologica, chirurgia bariatrica, ma vanno trattati per dislipidemia indipendentemente dalla loro condizione di obesità, per ridurre a prescindere il rischio cardiovascolare.

Bibliografia

1. Sbraccia P, Crialesi R, Corsaro L, et al. Obesity monitor. IBD0 Foundation, ISTAT, Coresearch, Bhave, editors. 2023.

2. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European guidelines for obesity management in adults. *Obes Facts* 2015;8: 402-24.
3. Sbraccia P, Muratori F, Caretto A, et al. Standard Italiani per la cura dell'obesità SIO-ADI. Società Italiana dell'Obesità 2016-2017. Disponibile da: <https://sio-obesita.org/wp-content/uploads/2017/09/STANDARD-OBESITA-SIO-ADI.pdf>
4. Lin X, Li H. Obesity: epidemiology, pathophysiology, and therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12.
5. Vallis M. Sustained behaviour change in healthy eating to improve obesity outcomes: it is time to abandon willpower to appreciate wanting. *Clin Obes* 2019;9.
6. Gonzalez-Campoy MJ, Hurley DL, Garvey WT. *Bariatric Endocrinology - Evaluation and Management of Adiposity, Adiposopathy and Related Diseases*. Springer, Berlino; 2019.
7. Lafontan M. Adipose tissue and adipocyte dysregulation. *Diabetes Metab* 2014;40:16-28.
8. Bays HE, González-Campoy JM, Henry RR, et al. Is adiposopathy (sick fat) an endocrine disease? *Int J Clin Pract* 2008;62:1474-83.
9. Volpe M. Documento SIPREC 2022. Obesità: da amplificatore di rischio a malattia cronica. 2022. Disponibile da: <https://www.siprec.it/index.php/pubblicazioni/documenti-siprec/articolo-editoriale-layout-full/documento-siprec-2022>
10. Brown AC. Insights into the adipose stem cell niche in health and disease. In: *Scientific Principles of Adipose Stem Cells*. Elsevier; 2022:57-80.
11. Blüher M. Metabolically healthy obesity. *Endocr Rev* 2020;41.
12. James M, Varghese TP, Sharma R, Chand S. Association between metabolic syndrome and diabetes mellitus according to international diabetic federation and national cholesterol education program adult treatment panel III criteria: a cross-sectional study. *J Diabetes MetabDisord* 2020;19:437-43.
13. Fruchart JC. Insulin-resistance and lipoprotein abnormalities. *Diabete Metab* 1991;17:244-8.
14. Galimberti F, Casula M, Olmastroni E. Apolipoprotein B compared with low-density lipoprotein cholesterol in the atherosclerotic cardiovascular diseases risk assessment. *Pharmacol Res* 2023;195:106873.
15. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227-337.
16. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease. *Circulation* 2007; 115:450-8.
17. Berberich AJ, Hegele RA. A modern approach to dyslipidemia. *Endocr Rev* 2022;43:611-53.
18. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014;35: 2146-57.
19. Dron JS, Hegele RA. Editorial: Discussing polygenic risk with lipid clinic patients. *Curr Opin Lipidol* 2021; 32:273-5.
20. Santini F, Busetto L, Cresci B, Sbraccia P. SIO management algorithm for patients with overweight or obesity: consensus statement of the Italian Society for Obesity (SIO). *Eating and Weight Disorders* 2016;21: 305-7.

Malattia epatica associata a disfunzione metabolica e steatoepatite associata a disfunzione metabolica: possibile prevenzione dei fattori di rischio

Marco Spadaro,¹ Antonio F. M. Vainieri²

¹Medicina Interna Ospedale S. Pertini, Roma; ²Medicina Interna, Ospedale San Giovanni Addolorata, Roma, Italia

Nel corso dell'ultimo anno è cambiata la nomenclatura relativa alla steatosi epatica si è passati dal termine di steatosi epatica non alcolica (*non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) o di steato-epatite non alcolica ad una nuova definizione ovvero alla malattia epatica associata a disfunzione metabolica (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*, MASLD). La nuova definizione ha il pregio di rendere centrale la disfunzione metabolica sistemica privandola di un termine di esclusione (non alcolica) e di un valore potenzialmente stigmatizzante legato al termine grasso (*fatty* del termine NAFLD). Durante il consenso di Delphi è stato, inoltre, coniato il nuovo termine di malattia epatica associata ad alcool e a disfunzione metabolica (*metabolic and alcohol related/associated liver disease*, MetALD) che include i pazienti con disfunzione metabolica e contemporanea assunzione di quantitativi di alcolici modesti (inferiori a 150-350 g/settimana nel sesso femminile e 210-420 g/settimana nel sesso maschile) non in grado di giustificare un quadro di epatopatia alcolica (Figura 1).

I criteri per definire la presenza di MASLD sono l'identificazione di steatosi epatica mediante biopsia o tecniche di imaging più almeno 1 criterio su 5 dei seguenti: i) indice di massa corporea (BMI) ≥ 25 kg/m² (23 kg/m² nella popolazione di origine asiatica) e circonferenza addominale ≥ 94 cm nel

sesso maschile e 80 cm nel sesso femminile; ii) glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dl o glicemia a 2 ore dal carico di glucosio ≥ 140 mg/dl, o HbA1c $\geq 5,7\%$ o terapia antidiabetica in corso; iii) pressione arteriosa $\geq 130/85$ mmHg o trattamento anti-ipertensivo in corso; iv) trigliceridemia ≥ 150 mg/dL o trattamento in corso per ipertrigliceridemia; v) HDL < 40 mg/dL nel sesso maschile o 50 mg/dL nel sesso femminile (Figura 2).¹

Uno studio svedese ha messo in evidenza come il 99% dei pazienti con NAFLD presentasse criteri per MASLD, il dato va limitato alla sola Svezia dove il quantitativo di alcolici pro-capite è inferiore sia al resto d'Europa che all'Italia.² Traslato i dati relativi alla NAFLD sappiamo che circa 25-30% della popolazione presenta MASLD e queste percentuali raggiungono picchi dell'80% tra i pazienti diabetici.

Una metanalisi del 2021 mostra come i pazienti affetti da MASLD presentino un aumentato rischio cardiovascolare; la MASLD rappresenta un fattore di rischio indipendente per sviluppare complicanze cardiovascolari fatali e non fatali e tale rischio aumenta al peggiorare della fibrosi epatica.³ La fibrosi epatica è studiata attraverso metodiche invasive e non invasive tra quest'ultime l'elastografia *point shear wave* e l'elastografia transiente controllata da vibrazioni. Tra gli *score*, il più validato è il fibrosis-4 (età, aspartato amino transferasi [AST], alanina amino transferasi [ALT], piastrine) ha un ottimo valore predittivo negativo per fibrosi avanzata ed è pertanto un buon test per escludere la presenza di fibrosi avanzata, in caso di valori $> 1,3$ è indicato l'approfondimento mediante elastografia.⁴

In circa il 20% dei pazienti si osserva la steatoepatite associata a disfunzione metabolica (*metabolic dysfunction associated steatohepatitis*, MASH).⁵

Conoscere i meccanismi fisiopatologici alla base della MASLD e della MASH è fondamentale per identificare i fattori di rischio su cui è possibile intervenire per evitare l'instaurarsi o la progressione della patologia. Nel corso degli anni si è passati dall'ipotesi del doppio colpo al colpo multiplo parallelo come fattori in grado di attivare la cascata pro-infiammatoria alla base della patologia e contemporaneamente alla base dell'incrementato rischio cardiovascolare e dell'incrementato rischio di oncogenesi. La dislipidemia aterogena e la disfunzione metabolica sono considerate come substrato per determinare l'iperattivazione del sistema infiammatorio con conseguente insulino-resistenza (IR) e stress a carico del reticolo endoplasmatico.^{6,7} Un ruolo importante alla base della patogenesi della MASLD è il microbiota, tanto che un microbiota pro-steatosico può predire con anni di anticipo il successivo sviluppo di MASLD.⁸

Corrispondente: Marco Spadaro, Medicina Interna Ospedale S. Pertini, Roma, Italia.
E-mail: marco.spadaro@aslroma2.it

Parole chiave: MASLD; MASH; steatosi epatica.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano di non avere potenziali conflitti di interesse.

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2024
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2024; 12(4):e10

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

I fattori di rischio alla base di MASLD e MASH sono i seguenti (Figura 3):

1. **Obesità:** l'obesità si riscontra fino al 75% dei pazienti con MASLD, il sovrappeso si riscontra circa nel 90-95% dei pazienti. La distribuzione dell'adiposità, in particolare la presenza di obesità troncale, è considerata come un fattore di rischio per MASLD rispetto al BMI.⁹ Gli studi suggeriscono che quantità più elevate di tessuto adiposo viscerale rispetto a quello periferico sono associate a un maggiore rischio metabolico legato all'aumento degli acidi grassi liberi e alla conseguente lipogenesi epatica che favorisce la steatosi epatica. Inoltre, gli adipociti bruni favoriscono direttamente l'infiammazione e la fibrosi epatica, indipendentemente dalla resistenza all'insulina e dalla steatosi epatica.¹⁰
2. **Dieta ricca di fruttosio:** una dieta ricca di fruttosio si associa ad eccessiva produzione di acetil-CoA che favorisce la lipogenesi *de novo*, inoltre il fruttosio determina effetti epatotossici in parte generando specie reattive dell'ossigeno in parte indirettamente attraverso la fruttosilazione delle proteine.¹¹
3. **Diabete mellito tipo 2:** la MASLD si riscontra fino all'80% dei pazienti diabetici ed è soprattutto un fattore di rischio per sviluppare MASH, inoltre il diabete mellito tipo 2 promuove la progressione di MASLD a cirrosi e aumenta di 3-4 volte il rischio di morte per cause epatiche e cardiovascolari.¹²
4. **Iperensione:** l'ipertensione e specialmente quella sistolica sono un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di MASLD, uno studio giapponese condotto su 1635 pazienti evidenzia come i pazienti affetti da ipertensione presentino a 12 anni di *follow-up* un rischio aumentato di sviluppare MASLD rispetto ai non ipertesi.¹³
5. **Microbiota intestinale:** l'asse intestino-fegato indica la connessione tra il microbiota intestinale e il fegato. Un determinante per la salute sembra essere la barriera mucosa, formata da cellule epiteliali intestinali, con la sua

permeabilità e composizione del muco influenzate dal microbiota intestinale e dalla presenza di cellule immunitarie. L'elevata permeabilità di questa barriera della mucosa intestinale e le alterazioni sfavorevoli nella composizione del microbiota intestinale sono potenziali fattori che contribuiscono all'insorgenza e alla progressione della MASLD.^{14,15}

6. **Genetica:** attualmente, almeno cinque distinte varianti genetiche sono fortemente legate ad una maggiore suscettibilità alla progressione della MASLD. Queste varianti si trovano nei geni PNPLA3, TM6SF2, GCKR, MBOAT7 e HSD17B13.¹⁶
7. **Invecchiamento:** si ritiene che l'età avanzata acceleri potenzialmente il tasso di progressione della MASLD, un fenomeno probabilmente legato alla progressiva degenerazione tissutale che accompagna il processo di invecchiamento. Questo effetto è più profondamente influenzato dall'età biologica piuttosto che dall'età cronologica, sottolineando l'importanza dei fattori epigenetici.¹⁷

Ad oggi, non esistono farmaci approvati dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per il trattamento di MASLD mentre per quanto riguarda la MASH, l'FDA ha recentemente approvato un farmaco non ancora disponibile in Europa, il Resmetirone, un agonista del recettore β tiroideo indicato nella steatoepatite associata a fibrosi moderata-avanzata.¹⁸ Tra le persone con diabete di tipo 2 e MASH, le attuali raccomandazioni terapeutiche si concentrano sul miglioramento di parametri cardiometabolici (glicemia, pressione sanguigna, lipidi e peso corporeo) e steatoepatite, soprattutto in caso di fibrosi clinicamente significativa (stadio >F2).

Tra le persone con diabete di tipo 2, pioglitazone e *glucagon-like peptide 1 receptor agonist* sono i due farmaci antiiperglicemici che hanno dimostrato efficacia e sicurezza in grado in taluni casi di invertire la progressione della MASH.¹⁹ Il pioglitazone, è un agonista del recettore gamma attivato dal proliferatore dei perossisomi, riduce la resistenza all'insulina e lo stato proinfiammatorio migliorando l'immagazzina-

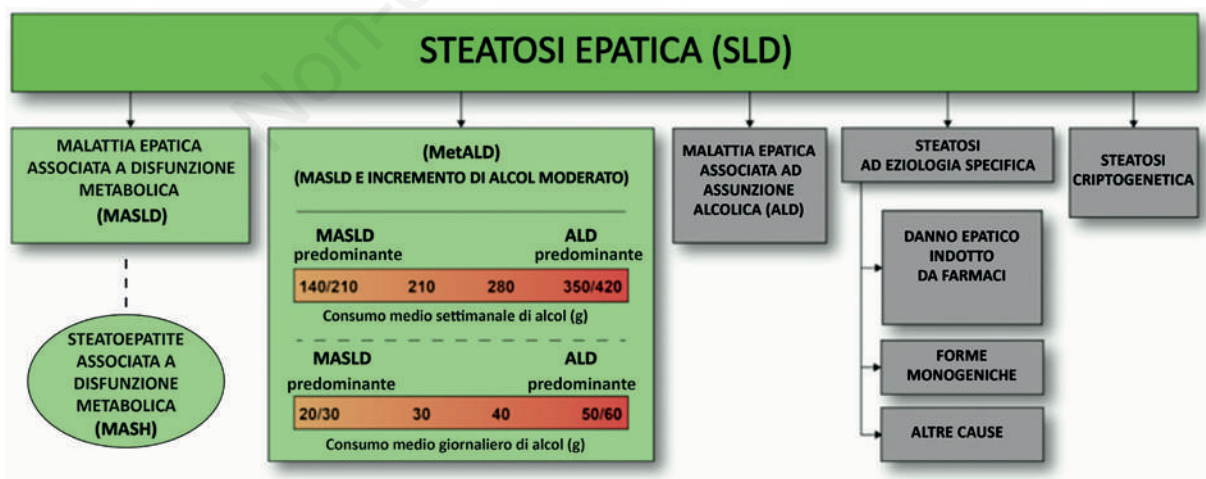


Figura 1. Il gruppo di malattie associate alla steatosi epatica (SLD) include la malattia epatica associata a disfunzione metabolica (MASLD) ed il sottogruppo di steatoepatite associata a disfunzione metabolica (MASH), la nuova entità di malattia epatica associata a disfunzione metabolica con *intake* di alcool moderato (MetALD), la malattia epatica associata all'assunzione di alcolici (ALD), la steatosi criptogenica, ed altre patologie associate a steatosi epatica come il danno epatico indotto da farmaci, le forme monogeniche (deficit di lipasi acide, M. Wilson, ipobetalipoproteinemia) ed altre cause (epatite C, HIV, celiachia) (modificata e tradotta da Rinella *et al.*, 2023).¹

mento/ridistribuzione dei lipidi e l'utilizzo del glucosio.²⁰

Sebbene nessun farmaco sia attualmente approvato specificamente per il trattamento della MASLD, le modifiche dello stile di vita, tra cui la dieta e l'attività fisica, sono ampiamente accettate come trattamenti fondamentali.²¹

La dieta riveste un ruolo centrale nella gestione della MASLD, in letteratura sono descritti benefici da diversi protocolli dietetici.²¹

1. Il digiuno intermittente, specialmente 16:8, è un approccio dietetico che alterna il digiuno prolungato per 16 ore

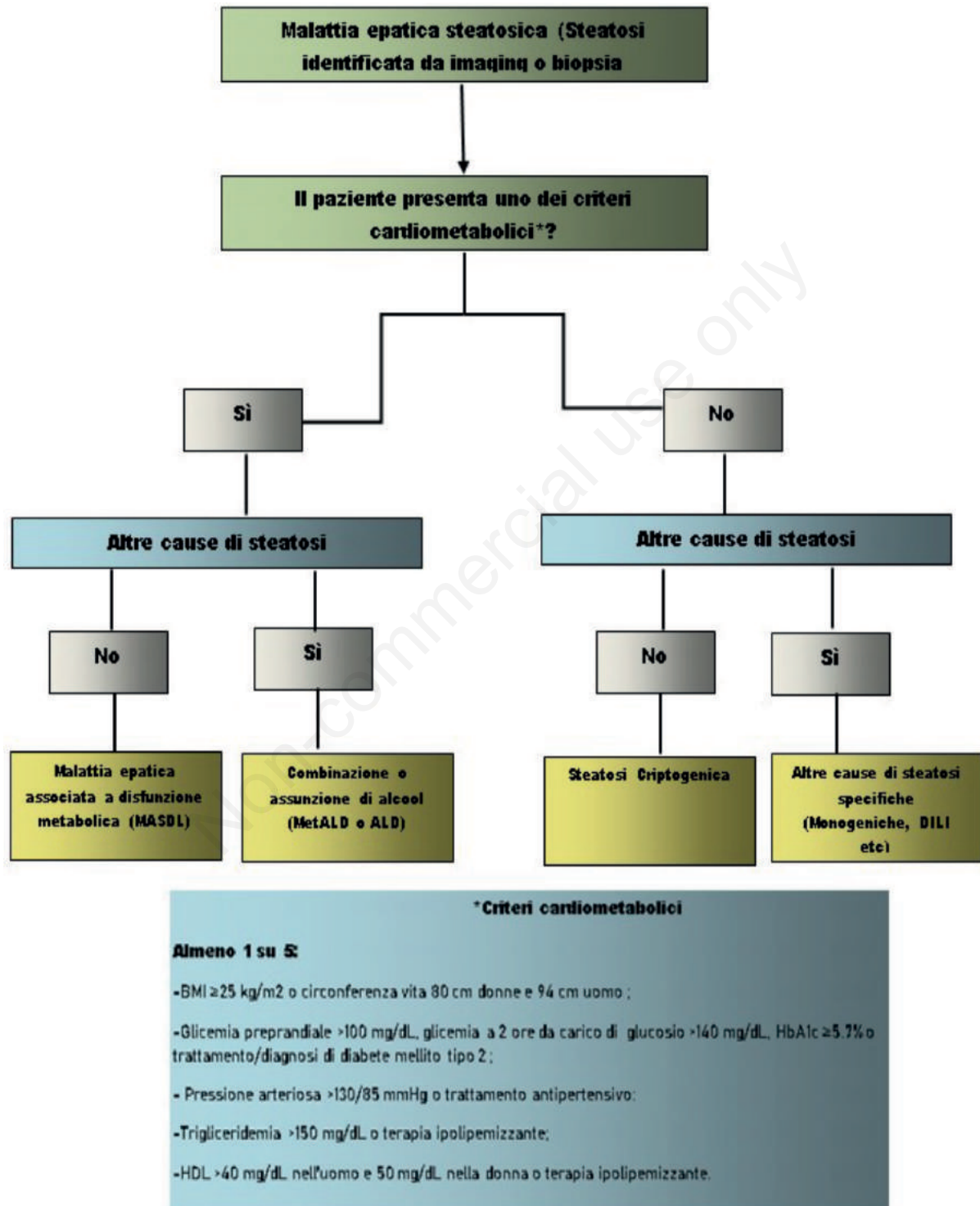


Figura 2. Flowchart e criteri diagnostici per malattia epatica associata a disfunzione metabolica (modificata e tradotta da Rinella et al., 2023).¹

ad un periodo di 8 ore in cui sono concentrati i pasti quotidiani. Questo tipo di dieta ha dimostrato in alcuni studi benefici come l'aumentata sensibilità all'insulina,²² la perdita di peso, la riduzione dei valori di colesterolo e il miglioramento degli indici di funzione epatica nei pazienti con MASH.²³

2. La dieta mediterranea consiste principalmente di alimenti a base vegetale come frutta, verdura, cereali integrali, legumi, semi, noci e olio d'oliva e sostiene un consumo moderato di pesce, latticini, alcol e carne rossa limitato a due porzioni al mese. Questo tipo di dieta produce effetti positivi significativi, tra cui la riduzione dei livelli di colesterolo totale, la riduzione di peso, BMI, della rigidità del fegato e della circonferenza della vita.^{24,25}
3. Le diete a basso contenuto di carboidrati hanno evidenziato benefici in termini di riduzione dei valori ematici di trigliceridi (TG), colesterolo ma non hanno evidenziato benefici in termini di riduzione di indici infiammatori, indici di funzione epatica o rigidità epatica.²⁶
4. La dieta chetogenica ha diversi benefici nei pazienti con MASLD, una metanalisi su pazienti con MASLD ha rivelato una sostanziale riduzione del tessuto adiposo viscerale e della steatosi epatica con la dieta chetogenica a bassissimo contenuto calorico.²⁷
5. Gli studi condotti sul consumo di caffè nella prevenzione cardiovascolare hanno sempre riportato dati discordanti, a differenza dei dati relativi alla MASLD, in tutti gli studi riportano un beneficio nel consumo quotidiano di caffè. Il potenziale ruolo protettivo che la caffeina determina nei pazienti con MASLD si manifesta riducendo l'accumulo di grasso nel fegato, riducendo e rallentando la fibrosi epatica.²⁸
6. Le diete ad alto contenuto di grassi saturi, a basso contenuto di fibre e ricche di carboidrati sono state tutte associate al rischio MASLD, ma esistono poche prove dirette negli esseri umani.²⁹

Il trattamento non farmacologico di prima linea ampiamente adattato per la MASLD rimane la perdita di peso e l'esercizio fisico. Nei pazienti con MASLD, è stato dimostrato che l'esercizio fisico riduce drasticamente i valori di ALT, la resistenza all'insulina ed il grado di steatosi epatica.

La diminuzione della massa muscolare è collegata a tassi di sopravvivenza più bassi, degenze ospedaliere prolungate e aumento della mortalità nei pazienti cirrotici. Anche la funzione muscolare ha una relazione reciproca con la MASLD. Gli studi hanno dimostrato che gli individui con massa muscolare ridotta hanno un rischio maggiore di sviluppare MASLD, anche quando si tiene conto di fattori come l'IR e l'infiammazione.

Gli studi clinici evidenziano i benefici combinati della dieta e dell'esercizio fisico, portando a miglioramenti pronunciati nella gestione del peso, negli indicatori metabolici e nei parametri specifici del fegato. Sebbene la dieta e l'esercizio fisico da soli abbiano mostrato risultati favorevoli, la terapia combinata offre una soluzione ancor più efficace nella gestione dei pazienti con MASLD.³¹⁻³³

La letteratura attuale rafforza i benefici dell'esercizio aerobico e della dieta nel diminuire i livelli di ALT. Una meta-analisi ha dimostrato che una combinazione di dieta ed esercizio fisico ha ridotto significativamente i valori di ALT (diminuzione media di 14,15 U/L) ed AST (diminuzione media di 7,33 U/L) rispetto al gruppo di controllo.³⁴

I probiotici, microrganismi benefici che influenzano l'ospite modulando il microbiota intestinale e frenando l'infiammazione intestinale, sono stati esaminati in diversi studi randomizzati controllati. La loro analisi collettiva ha rivelato miglioramenti nell'infiammazione epatica, dimostrati dalla diminuzione dei livelli di ALT, AST e gamma-glutamyl-transpeptidasi.³⁵ Inoltre, c'è stata una marcata riduzione dei profili lipidici, tra cui TG, lipoproteine a bassa densità e lipoproteine ad alta densità, e notevoli diminuzioni dei livelli di insulina, IR, BMI, fattore di necrosi tumorale- α e proteina C reattiva. Questi risultati evidenziano un ruolo potenzialmente importante dei probiotici nella gestione della MASLD.³⁶

Sebbene le modifiche intensive dello stile di vita possano aiutare la perdita di peso, queste strategie spesso richiedono tempo e risorse considerevoli.

Una possibile chance terapeutica è legata alla chirurgia bariatrica che mira ad ottenere una perdita di peso duratura in pazienti che hanno fallito dopo più tentativi dietetici nei pazienti affetti da MASLD con benefici ancor più solidi in ter-

- Obesità
- Ipertensione
- Diabete mellito tipo 2
- Dieta ricca di fruttosio
- Microbiota intestinale pro-steatogeno
- Genetica
- Invecchiamento

Figura 3. Fattori di rischio malattia epatica associata a disfunzione metabolica e steatoepatite associata a disfunzione metabolica.

mini di riduzione dei parametri infiammatori e di fibrosi nei pazienti con MASH.³⁷

Per mitigare il rischio di non *compliance* o di aumento di peso, è essenziale sviluppare solidi sistemi di supporto al paziente. Questi sistemi dovrebbero includere *follow-up* regolari, educazione del paziente e colloqui motivazionali, che sono fondamentali per promuovere cambiamenti duraturi nello stile di vita. Inoltre, la comprensione delle basi comportamentali che contribuiscono alla non aderenza può informare strategie di intervento personalizzate, migliorando così l'efficacia dei protocolli di trattamento MASLD.

Bibliografia

- Rinella M, Lazarus JV, Ratziu V, et al; NAFLD Nomenclature consensus group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology* 2023;78:1966-86.
- Hagström H, Vessby J, Ekstedt M, Shang Y. 99% of patients with NAFLD meet MASLD criteria and natural history is therefore identical. *J Hepatol* 2024;80:e76-e77.
- Mantovani A, Csermely A, Petracca G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet. Gastroenterol Hepatol* 2021;6:903-13.
- Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2023;77:1797-835.
- Tilg H, Adolph TE, Tacke F, et al. Therapeutic modulation of the liver immune microenvironment. *Hepatology* 2023;77:1581-601.
- Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999;107:450-5.
- Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med* 2018;24:908-22.
- Leung H, Long X, Ni Y, et al. Risk assessment with gut Microbiome and metabolite markers in NAFLD development. *Sci Transl Med* 2022;14:eabk0855.
- Huang T, Behary J, Zekry A. Non-alcoholic fatty liver disease: A review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management. *Intern Med J* 2020;50:1038-47.
- Eslam M, Sanyal AJ, George J, on behalf of the International Consensus Panel. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology* 2020;158:1999-2014.e1.
- Eng JM, Estall JL. Diet-induced models of non-alcoholic fatty liver disease: food for thought on sugar, fat, and cholesterol. *Cells* 2021;10:1805.
- Younossi ZM, et al The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019;71: 793-801.
- Souza MRdA, Diniz MdFFdM, de Medeiros-Filho JEM, de Araújo MST. Metabolic syndrome and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease. *Arq de Gastroenterol* 2012;49:89-96.
- Fan SX, Wang J, Li Q, et al. Mechanism of gut-microbiota-liver axis in the pathogenesis of intestinal failure-associated liver disease. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2021;24:94-100.
- Bist P, Choudhary S. Impact of heavy metal toxicity on the gut microbiota and its relationship with metabolites and future probiotics strategy: a review. *Biol Trace Element Res* 2022;200:5328-50.
- Xian YX, Weng JP, Xu F. MAFLD vs. NAFLD: shared features and potential changes in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Chin Med J* 2020;134:8-19.
- Field AE, Robertson NA, Wang T, et al. DNA methylation clocks in aging: categories, causes, and consequences. *Mol Cell* 2018;71:882-95.
- Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al. MAESTRO-NASH investigators. a phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis. *New Eng J Med* 2024;390:497-509.
- ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023;46:S158-90. Erratum in *Diabetes Care* 2023;46:898.
- Lule KO, Akarsu E, Sayiner ZA, et al. The effects of metformin, pioglitazone, exenatide and exercise on fatty liver in obese diabetic rats: The role of IRS-1 and SOCS-3 molecules. *Inflammopharmacology* 2022;30:243-50.
- Targher et al. MASLD: a systemic metabolic disorder with cardiovascular and malignant complications. *Gut* 2024;73:691-702.
- Ezpeleta M, Gabel K, Cienfuegos S, et al. Effect of alternate day fasting combined with aerobic exercise on non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Cell Metab* 2023;35:56-70.e3.
- Cai H, Qin YL, Shi ZY, et al Effects of alternate-day fasting on body weight and dyslipidaemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomised controlled trial. *BMC Gastroenterol* 2019;19:219.
- Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, et al The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013;59:138-43.
- Katsagoni CN, Papatheodoridis GV, Ioannidou P, et al. Improvements in clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease, after an intervention based on the Mediterranean lifestyle: a randomised controlled clinical trial. *Br J Nutr* 2018;120:164-75.
- Varkaneh HK, Poursoleimand F, Al Masri MK, et al. Low fat diet versus low carbohydrate diet for management of non-alcohol fatty liver disease: a systematic review. *Front Nutr* 2022;9:987921.
- Pilone V, Tramontano S, Renzulli M, et al. Metabolic effects, safety, and acceptability of very low-calorie ketogenic dietetic scheme on candidates for bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2018;14:1013-9.
- Shen H, Rodriguez AC, Shiani A, et al. Association between caffeine consumption and nonalcoholic fatty liver disease: a systemic review and meta-analysis. *Ther Adv Gastroenterol* 2016;9:113-20.
- Carr RM, Oranu A, Khungar V. Nonalcoholic fatty liver disease: pathophysiology and management. *Gastroenterol Clin N Am* 2016;45:639-52.
- Rebello CJ, Zhang D, Kirwan JP, et al. Effect of exercise training on insulin-stimulated glucose disposal: a system-

- atic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes* 2023;47:348-57.
31. Clark JE. Diet, exercise or diet with exercise: comparing the effectiveness of treatment options for weight-loss and changes in fitness for adults (18–65 years old) who are overfat, or obese; systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Metab Disord* 2015;14:31.
 32. Yu Y, Yu L, Cheng N, et al. Exercise alleviates the apolipoprotein a5-toll-like receptor 4 axis impairment in mice with high-fat diet-induced non-alcoholic steatohepatitis. *Front Physiol* 2021;12:783341.
 33. Charatcharoenwithaya P, Kuljiratitil K, Aksornchanya O, et al. Moderate-intensity aerobic vs resistance exercise and dietary modification in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial. *Clin Transl Gastroenterol* 2021;12
 34. Fernández T, Viñuela M, Vidal C, Barrera. Lifestyle changes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2022;17:e0263931.
 35. Aron-Wisnewsky J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: modulating gut microbiota to improve severity. *Gastroenterology* 2020;158:1881-98.
 36. Shin J-H, Lee Y, Song E-J, et al. Faecalibacterium Prausnitzii prevents hepatic damage in a mouse model of NASH induced by a high-fructose high-fat diet. *Front Microbiol* 2023;14:1123547.
 37. Hardvik Åkerström J, Santoni G, von Euler Chelpin M, et al. Decreased risk of Esophageal adenocarcinoma after gastric bypass surgery in a cohort study from 3 Nordic countries. *Ann Surg* 2023;278:904-9.

Non-commercial use only

Sigarette elettroniche e patologie respiratorie croniche: cosa sappiamo e cosa dovremmo sapere

Ombretta Para,¹ Giuliano Cassataro,² Arianna Puggioni³

¹Medicina Interna, I Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze; ²Unità Operativa Complessa, Medicina Interna e Pneumologia, Fondazione Istituto G. Giglio, Cefalù; ³Medicina Interna, Ospedale Santissima Trinità, Cagliari, Italia

Introduzione

«*People smoke for nicotine, but they die from the tar*»¹, “La gente fuma per la nicotina, ma muore per via della combustione”: scriveva così, in un articolo pubblicato sul *British Medical Journal* nel 1976, il Prof. Michael Russell, psichiatra londinese e studioso dei danni da fumo. In considerazione della dipendenza da nicotina dei fumatori («[...] *smokers cannot easily stop smoking because they are addicted to nicotine*») e della conseguente difficoltà di smettere di fumare, egli ipotizzava che una possibile soluzione per limitare i danni da fumo risiedesse nel tentativo di ridurre la quota di catrame delle sigarette indipendentemente dal loro contenuto di nicotina.¹ A distanza di quasi cinquant’anni, con l’avvento delle sigarette elettroniche e dei prodotti a tabacco riscaldato (HTP, *heated-tobacco-products*), in cui viene meno il processo di combustione (HnB, *heat not burn*), alle affermazioni del Prof. Russell sembra fare eco una pubblicazione apparsa su *Nature Medicine* nel 2023 in cui gli autori suggeriscono il ricorso alle sigarette elettroniche come strategia per la lotta al fumo.² Se è vero che il primo brevetto della sigaretta elettronica è stato depositato dallo statunitense Herbert A. Gilbert nel lontano 1965, è soltanto negli anni 2000 che le sigarette elettroniche

entrano in commercio, prima in Cina e successivamente in Europa e negli Stati Uniti: da allora il loro utilizzo si è sempre più diffuso. Ma come sono composti e come funzionano sigarette elettroniche e HTP? In cosa si differenziano dalla sigaretta tradizionale? Quanto è diffuso il loro utilizzo? E davvero questi prodotti non comportano rischi per la salute? Di seguito cercheremo di rispondere a queste domande.

I dati del fumo in Italia

Il Rapporto Nazionale sul Tabagismo in Italia, pubblicato dall’Istituto Superiore di Sanità nel 2023, riporta che i fumatori di sigarette tradizionali italiani sono 10,5 milioni, pari al 20,5% della popolazione, con una prevalenza dei soggetti di sesso maschile (25,1% del campione).³

Questi dati riflettono un calo del 3,7% dei fumatori (pari a 1,9 milioni di persone) rispetto alla medesima indagine dell’anno 2022, dati in controtendenza rispetto a quelli relativi alla popolazione mondiale, che rilevano come il numero dei fumatori sia in progressivo aumento, sempre con una prevalenza maggiore tra i soggetti di sesso maschile.³ Nel nostro Paese, inoltre, si fuma più al Sud rispetto che al Centro e al Nord. È lo stesso Rapporto Nazionale a fornirci i dati sul consumo della sigaretta elettronica e degli HTP in Italia. Nel 2023 i consumatori – sia abituali sia occasionali – di sigarette elettroniche (*e-cigarette*) sono risultati 1.300.000: l’86% circa di questi sono utilizzatori duali, ovvero fumano sia la *e-cig* sia la sigaretta tradizionale, ed il loro numero si è mantenuto pressoché costante nell’ultimo decennio (2013-2023). Più alto, invece, è il numero degli utilizzatori di HTP: sono 1.900.000, pari al 3,7% del campione, con un trend in aumento nel periodo compreso tra il 2019 e il 2023.³ Il maggior numero di consumatori di questi prodotti – soprattutto abituali – si trova nella fascia d’età compresa tra i 25 e i 44 anni.³

Sigarette elettroniche e prodotti a tabacco riscaldato: similitudini e differenze

Spesso impiegati come sinonimi, in realtà i due termini – *sigaretta elettronica* e *sigaretta a tabacco riscaldato* – indicano prodotti accomunati da una tecnologia di base simile, ma diversi per composizione e funzionamento.

Le sigarette elettroniche (*e-cigarette*) sono dispositivi elettronici che, per quanto vari, sono tutti costituiti da tre ele-

Corrispondente: Ombretta Para, Medicina Interna, I Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze, Italia.
E-mail: ombretta.para@gmail.com

Parole chiave: sigarette elettroniche; prodotti a tabacco riscaldato; *e-cigarette*.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano di non avere potenziali conflitti di interesse.

Nota dell’editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell’editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall’editore.

©Copyright: the Author(s), 2024
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2024; 12(4):e11

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

menti essenziali: una cartuccia (o serbatoio), un elemento riscaldante (o atomizzatore) e una batteria ricaricabile. La batteria serve ad alimentare l'atomizzatore, che a sua volta – attraverso una resistenza – va a riscaldare e vaporizzare il liquido contenuto nella cartuccia o serbatoio; il vapore viene aspirato dal consumatore tramite un boccaglio.⁴ La componente *e-liquid* è costituita da sostanze umidificanti (propilenglicole e glicerolo), insaporitori e additivi; la nicotina può essere presente in quantità variabili (massimo 20 mg/mL di liquido) o mancare del tutto.

A differenza delle sigarette elettroniche, le sigarette HTP sono dispositivi per soggetti che voglio smettere di fumare le sigarette tradizionali, ma che non vogliono rinunciare al tabacco: sono, infatti, costituite da un corpo-batteria e da uno *stick* di tabacco che viene riscaldato ad alte temperature (oltre i 300° C) con poca produzione di fumo e senza lasciare cenere; la nicotina, dunque, è sempre presente negli HTP (in Europa 0,3 gr di tabacco per 0,5 mg per cartuccia).

Ciò che accomuna le due tecnologie è l'assenza di combustione: si parla, infatti, di processo *Heat not burn*, riscaldamento senza combustione. Il venir meno dei residui della combustione, come il monossido di carbonio e altre sostanze chimiche in grado di indurre stress ossidativo e disfunzione endoteliale, è il principio cui fa riferimento quel filone di pensiero che vede in questi prodotti la valida alternativa per ridurre i rischi connessi al fumo di sigaretta.

I danni da sigaretta elettronica

Le sigarette elettroniche sono associate a numerosi effetti avversi, tra cui patologie cardiovascolari, effetti psicosociali, problemi polmonari (anche mortali) e danni da calore (ustioni). L'inalazione di agenti tossici può causare danni acuti e subacuti alle vie aeree e al parenchima polmonare. I danni dipendono dalla dose inalata e dalle proprietà chimico-fisiche dei componenti che costituiscono la soluzione. A seconda dell'inalante a cui si viene esposti si possono sviluppare numerosi effetti avversi tra cui danni alle piccole vie aeree, polmonite, edema alveolare, insufficienza respiratoria ipossiémica fino alla sindrome da distress respiratorio acuto e alla morte.⁵

EVALI

Prima del 2019 si consideravano associate al fumo della sigaretta elettronica numerose entità patogene, tra cui, polmonite eosinofila, polmonite lipoide, polmonite criptogenetica organizzata, emorragia alveolare, polmonite da ipersensibilità, polmonite granulomatosa e polmonite interstiziale a cellule giganti. A fine 2019 è stata identificata una nuova entità nosologica denominata *E-cigarette or Vaping use Associated Lung Injury* (EVALI) spesso correlata all'esposizione a tetraidrocannabinolo o cannabinoidi formulate con olio di terpene, ma anche alle formulazioni contenenti solo nicotina, olio di cocco, limonene o a base di acetato di vitamina E.⁶

A partire dal 2020 sono stati segnalati ai *Centers for Disease Control and Prevention* più di 2800 ospedalizzazioni e, tra questi, 68 decessi. Circa il 66% dei casi segnalati erano maschi e quasi l'80% aveva meno di 35 anni (range da 13 a 85 anni).⁷ Qualche caso è stato riportato anche in Europa. La patogenesi non è nota. Sembra essere correlata a un danno

polmonare acuto con reperti flogistici acuti del parenchima polmonare, con presenza di fibrina, danno alveolare diffuso, polmonite organizzata e bronchiolite.⁸ Essa si può associare a multipli processi patogeni, tra cui polmonite eosinofila acuta,⁹ emorragia alveolare diffusa,¹⁰ polmonite lipoide.¹¹ Non è stata evidenziata alcuna eziologia infettiva e gli studi sui liquidi per sigarette elettroniche utilizzati dai pazienti con EVALI non hanno riscontrato contaminazione batterica.¹²

Presentazione clinica

I sintomi respiratori includono dispnea (85%), tosse (85%), dolore toracico (52%), dolore toracico pleuritico (36%) ed emottisi (8%). Febbre e brividi sono stati riportati rispettivamente dall'84% e dal 60% dei pazienti. Comuni anche sintomi gastrointestinali (77%) con nausea (66%), vomito (61%), diarrea (44%) e dolore addominale (34%).^{13,14}

Deve essere sospettata in pazienti che hanno una storia di fumo di sigaretta elettronica con sintomi respiratori simili a polmonite, dispnea e/o ipossiémia in progressivo peggioramento.

Alla radiografia e alla tomografia computerizzata (TC) sono presenti opacità bilaterali,¹⁵⁻¹⁸ tipicamente a vetro smerigliato, iperdense con risparmio dello spazio subpleurico. Poco comune il versamento pleurico (circa 10%). Queste caratteristiche sono coerenti con il danno alveolare diffuso, come si osserva nella sindrome da distress respiratorio acuto. Sono stati descritti anche pneumotorace spontaneo e pneumomediastino.^{19,20}

È stata osservata una varietà di modelli radiografici con caratteristiche di:^{16,17,21}

- Danno alveolare diffuso con consolidamento, aree a vetro smerigliato diffuso, broncogramma aereo;
- Polmonite eosinofila acuta con aree nodulari di consolidamento, vetro smerigliato diffuso, ispessimento interstiziale;
- Polmonite da ipersensibilità con opacità a vetro smerigliato centro-lobulare anteriormente e opacità a vetro smerigliato confluenti;
- Polmonite in organizzazione con addensamenti diffusi, multifocali o confluenti;
- Polmonite lipoide con opacità a vetro smerigliato e aree di consolidamento associate ad aree di attenuazione. Di seguito i criteri diagnostici:^{22,23}
- Uso di sigaretta elettronica o di un prodotto correlato (es. *vaping* o *dabbing*) nei 90 giorni precedenti l'insorgenza;
- Opacità polmonari alla radiografia del torace o alla TC;
- Esclusione di un'infezione polmonare;
- Assenza di una diagnosi alternativa (origine cardiaca, reumatologica e neoplastica).

La diagnosi differenziale va posta con la polmonite acquisita in comunità, la polmonite eosinofila acuta, polmonite SARS-CoV-2 associata, polmonite in organizzazione, polmonite lipoide, emorragia alveolare acuta, polmonite da ipersensibilità, bronchiolite e polmonite a cellule giganti. Queste possono essere entità nosologiche differenti ma anche manifestazioni del danno polmonare indotto da sigaretta elettronica.^{8,22}

Per la diagnosi differenziale è molto utile la TC, ma talvolta sono necessari il broncolavaggio alveolare o la biopsia per la caratterizzazione istologica.¹⁵

In merito al trattamento, al momento non ci sono specifiche evidenze, sono stati intrapresi plurimi trattamenti, tra cui

terapia antibiotica per la copertura dei germi più comunemente associati alla polmonite acquisita in comunità e terapia steroidea con dosaggi di Metilprednisolone 0,5-1 mg/Kg.²³

Circa il 95% dei pazienti ha necessitato del ricovero ospedaliero.²⁵ Generalmente, i pazienti hanno necessitato di supplementazione di ossigeno a basso flusso o ad alti flussi. In caso di peggioramento con comparsa di sindrome da distress respiratorio acuto la ventilazione meccanica è stata necessaria nel 26% circa dei pazienti e, raramente, è stata utilizzata l'*Extracorporeal membrane oxygenation*.^{13,22}

Nel *follow-up* dei pazienti dimessi con diagnosi di EVALI circa il 24% ha presentato un nuovo accesso in pronto soccorso nelle settimane successive e circa il 24% è stato ricoverato almeno una seconda volta entro un anno dal primo ricovero ospedaliero. Il 60% delle riammissioni erano dovute a EVALI persistente o ricorrente, asma o polmonite batterica. Alcuni hanno presentato anomalie ai test di funzionalità respiratoria (es. disturbi restrittivi, ostruttivi o alterazione dei test di diffusività).^{26,27} Dopo un anno in alcuni pazienti le anomalie funzionali sono regredite. Gli effetti a lungo termine, al momento, non sono noti.

Effetti sul sistema cardiovascolare

La nicotina, il propilen glicole/glicerina vegetale e altri componenti delle sigarette elettroniche possono essere dannosi per la salute dell'apparato cardiovascolare. La nicotina è un simpaticomimetico che determina un incremento della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa e può causare vasospasmo. La stimolazione simpatica può dunque causare aritmie e ischemia.²⁸ L'ipertensione arteriosa sistemica, in alcuni studi, si è manifestata solo nelle prime settimane di utilizzo, prima dello sviluppo della tolleranza alla nicotina; in particolare a otto settimane si è osservato incremento della pressione sistolica del ventricolo destro con ispessimento parietale ed evidente rimodellamento.²⁹ Gli additivi e le essenze profumate utilizzate contenenti aldeidi come la vanillina e la cinnamaldeide possono provocare aritmie.³⁰

I composti ossidanti, i metalli, i composti organici volatili, i carbonili possono avere effetti avversi sull'apparato circolatorio, in particolare in pazienti già affetti da malattie preesistenti o predisposti a malattie cardiovascolari.³¹

In alcuni studi è emersa una ridotta espressione del fattore di crescita dell'endotelio vascolare associata a stress ossidativo, a ciò consegue un incremento delle placche ateromasiche con disfunzione endoteliale e aumentato rischio ischemico. Si è osservata anche una maggiore rigidità arteriolare.³²

Dipendenza e abuso

L'utilizzo delle sigarette elettroniche contenenti nicotina si correla alla dipendenza e all'abuso come per le sigarette tradizionali.³³

Sistema immunitario

In alcuni studi condotti su modelli animali, il fumo della sigaretta elettronica può provocare una ridotta efficienza del sistema immunitario, aumentando la suscettibilità all'infezione da influenza A e da Streptococco.³⁴

Sistema nervoso

In alcuni studi condotti su umani e campioni murini è stata dimostrata un'alterazione dell'umore e delle funzioni cognitive con riduzione della capacità attentiva, mnesica e di apprendimento.³³ Si è osservata anche la comparsa di tremore e spasmi muscolari.³⁵

Tumori

Alcuni dei composti utilizzati quali le nitrosammine, il propilen-glicole e di alcune essenze profumate sono risultati cancerogeni, in particolare sui polmoni, la bocca e la gola.^{36,37}

Altro

Altri effetti collaterali includono nausea, vomito, dermatite da contatto, irritazione oculare, faringea e orale, broncospasmo e tosse.³⁸ Sono stati descritti casi di esplosione e incendio dovute alla combustione del dispositivo.³⁹

Sono stati inoltre osservati plurimi casi di avvelenamento da nicotina, talvolta fatali, tra cui avvelenamenti accidentali in bambini di età inferiore ai sei anni. Questo in parte è dovuto al fatto che si usano dosi elevate di nicotina ed un elevato volume di liquido con preparazioni "fai da te" di mix di essenze dannosi. Altro pericolo è rappresentato dal fatto che il *packaging*, il profumo delle essenze e la pubblicità le rendono dispositivi attrattivi anche per bambini, adolescenti e per coloro che non hanno mai fumato, spesso disinformati sui rischi per la salute.⁴⁰

Conclusioni

La sigaretta elettronica per anni è stata ampiamente considerata più sicura del fumo di sigaretta. In realtà la recente letteratura ha evidenziato come il danno potenziale correlato a tale abitudine possa essere stato sottovalutato, soprattutto in merito alla possibilità di causare patologie respiratorie croniche. Al momento non ci sono dati sufficienti per affermare con certezza che il *vaping* possa essere considerato più sicuro del fumo di sigaretta.

Bibliografia

1. Russell MA. Low-tar medium-nicotine cigarettes: a new approach to safer smoking. *BMJ* 1976;1:1430-3.
2. Warner KE, Benowitz NL, McNeill A, Rigotti NA. Nicotine e-cigarettes as a tool for smoking cessation. *Nat Med* 2023;29:520-4.
3. Mastrobattista L, Palmi I. Il Rapporto Nazionale sul Tabagismo 2023. Centro Nazionale Dipendenze e Doping, Istituto Superiore di Sanità. Disponibile da: <https://smettodifumare.iss.it/public-caf/Files/Rapporto%20Nazionale%20Tabagismo%202023.pdf>
4. Marques P, Piqueras L, Sanz MJ. An updated overview of e-cigarette impact on human health. *Respir Res* 2021; 22:151.
5. Park LE, Crotty A, Christiani DC. Vaping and lung inflammation and injury. *Annu Rev Physiol* 2022;84: 611-29.

6. Gotts JE, Jordt SE, McConnell R, Tarran R. What are the respiratory effects of e-cigarettes? *BMJ* 2019; 366:15275.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of lung injury associated with the use of e-cigarette, or vaping, products. Disponibile da: https://archive.cdc.gov/www_cdc_gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html
8. Butt YM, Smith ML, Tazelaar HD, et al. Pathology of vaping-associated lung injury. *N Engl J Med* 2019; 381:1780.
9. Thota D, Latham E. Case report of electronic cigarettes possibly associated with eosinophilic pneumonitis in a previously healthy active-duty sailor. *J Emerg Med* 2014;47:15.
10. Agustin M, Yamamoto M, Cabrera F, Eusebio R. Diffuse alveolar hemorrhage induced by vaping. *Case Rep Pulmonol* 2018;2018:9724530.
11. Viswam D, Trotter S, Burge PS, Walters GI. Respiratory failure caused by lipoid pneumonia from vaping e-cigarettes. *BMJ Case Rep* 2018;2018.
12. Christiani DC. Vaping-induced acute lung injury. *N Engl J Med* 2020;382:960.
13. Maddock SD, Cirulis MM, Callahan SJ, et al. Pulmonary lipid-laden macrophages and vaping. *N Engl J Med* 2019;381:1488.
14. Blagev DP, Harris D, Dunn AC, et al. Clinical presentation, treatment, and short-term outcomes of lung injury associated with e-cigarettes or vaping: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2019;394:2073.
15. Aberegg SK, Cirulis MM, Maddock SD, et al. Clinical, bronchoscopic, and imaging findings of e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury among patients treated at an academic medical center. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2019176.
16. Henry TS, Kanne JP, Kligerman SJ. Imaging of vaping-associated lung disease. *N Engl J Med* 2019;381:1486.
17. Henry TS, Kligerman SJ, Raptis CA, et al. Imaging findings of vaping-associated lung injury. *AJR Am J Roentgenol* 2020;214:498.
18. Conuel EJ, Chieng HC, Fantauzzi J, et al. Cannabinoid oil vaping-associated lung injury and its radiographic appearance. *Am J Med* 2020;133:865.
19. Ashraf O, Nasrullah A, Karna R, Alhajhusain A. Vaping associated spontaneous pneumothorax - A case series of an enigmatic entity! *Respir Med Case Rep* 2021;34:101535.
20. Adhikari R, Manduva D, Malayala SV, et al. A rare case of vaping-induced spontaneous pneumomediastinum. *Cureus* 2021;13:e17166.
21. Thakrar PD, Boyd KP, Swanson CP, et al. E-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury in adolescents: a review of imaging features. *Pediatr Radiol* 2020;50:338.
22. Layden JE, Ghinai I, Pray I, et al. Pulmonary illness related to e-cigarette use in Illinois and Wisconsin - Final Report. *N Engl J Med* 2020;382:903.
23. Schier JG, Meiman JG, Layden J, et al. Severe pulmonary disease associated with electronic-cigarette-product use - interim guidance. *Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68:787.
24. Siegel DA, Jatlaoui TC, Koumans EH, et al. Update: interim guidance for health care providers evaluating and caring for patients with suspected e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury - United States, October 2019. *Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68:919.
25. Chatham-Stephens K, Roguski K, Jang Y, et al. Characteristics of hospitalized and nonhospitalized patients in a nationwide outbreak of e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury - United States, November 2019. *Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68:1076.
26. Triantafyllou GA, Tiberio PJ, Zou RH, et al. Vaping-associated acute lung injury: a case series. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:1430.
27. Mikosz CA, Danielson M, Anderson KN, et al. Characteristics of patients experiencing rehospitalization or death after hospital discharge in a nationwide outbreak of e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury - United States, 2019. *Morb Mortal Wkly Rep* 2020;68:1183.
28. Garcia PD, Gornbein JA, Middlekauff HR. Cardiovascular autonomic effects of electronic cigarette use: a systematic review. *Clin Auton Res* 2020;30:507.
29. Esquer C, Echeagaray O, Firouzi F, et al. Fundamentals of vaping-associated pulmonary injury leading to severe respiratory distress. *Life Sci Alliance* 2022;5:e202101246.
30. Abouassali O, Chang M, Chidipi B, et al. In vitro and in vivo cardiac toxicity of flavored electronic nicotine delivery systems. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2021;320:H133-H143.
31. Cheng T. Chemical evaluation of electronic cigarettes. *Tob Control* 2014;23:ii11-ii17.
32. Sahota A, Naidu S, Jacobi A, et al. Atherosclerosis inflammation and burden in young adult smokers and vapers measured by PET/MR. *Atherosclerosis* 2021;325:110-6.
33. Dutra LM, Glantz SA. Electronic cigarettes and conventional cigarette use among U.S. adolescents: a cross-sectional study. *JAMA Pediatr* 2014;168:610-7.
34. Sussan TE, Gajghate S, Thimmulappa RK, et al. Exposure to electronic cigarettes impairs pulmonary anti-bacterial and anti-viral defenses in a mouse model. *PLoS One*. 2015;10:e0116861.
35. Grana R, Benowitz N, Glantz SA. E-cigarettes: a scientific review. *Circulation*. 2014;129:1972-86.
36. Jensen RP, Luo W, Pankow JF, et al. Hidden formaldehyde in e-cigarette aerosols. *N Engl J Med* 2015; 372:392-4.
37. Hess CA, Olmedo P, Navas-Acien A, et al. E-cigarettes as a source of toxic and potentially carcinogenic metals. *Environ Res* 2017;152:221-5.
38. Grana R, Benowitz N, Glantz SA. E-cigarettes: a scientific review. *Circulation* 2014;129:1972-86.
39. Colaianni CA, Tapias LF, Cauley R, et al. Injuries caused by explosion of electronic cigarette devices. *Eplasty* 2016;16:ic9.
40. Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks (SCHEER). Opinion on electronic cigarettes. 2021.

Scompenso cardiaco. Possibile parlare di prevenzione?

Nicola Tarquinio,¹ Maria Gabriella Coppola²

¹Unità Operativa Complessa, Medicina Interna, sede INRCA-IRCSS, Osimo (AN); ²Unità Operativa Complessa, Medicina d'Urgenza e Pronto Soccorso, Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale San Pio, Benevento, Italia

L'insufficienza cardiaca (IC) rappresenta una delle maggiori "pandemie" del XXI secolo a livello mondiale. Dati aggiornati al 2021 in Italia parlano di una prevalenza pari al 1,7% nella popolazione generale e un tasso di incidenza di 1,99/1000 persone-anno, con 2770 dimissioni ospedaliere per milione di persone.¹

Tuttavia i pazienti con malattia già nota rappresentano solamente la punta dell'iceberg, poiché una rilevante quota della popolazione risulta a rischio di sviluppo della patologia, ma ancora indenne dai sintomi suggestivi. Da ciò ne deriva un concetto fondamentale: la IC è in larga parte prevenibile, poiché la sua insorgenza è strettamente legata alla presenza della maggior parte dei ben noti fattori di rischio cardiovascolare in combinazione tra loro, e può considerarsi il prodotto finale del loro lavoro molto spesso silenzioso nel corso del tempo.² In particolare l'ipertensione arteriosa (IA), soprattutto se non adeguatamente controllata o non riconosciuta per anni, ha un rilevante peso specifico nell'eziopatogenesi, sia come uno dei fattori di rischio principali per cardiopatia ischemica, sia per essere il *primum movens* nella comparsa dell'ipertrofia ventricolare sinistra (IVSx, lesione predisponente lo sviluppo soprattutto della forma preservata di IC [HFpEF], ma che può anche esitare nella forma depressa, o moderatamente depressa), sia perché si associa allo sviluppo delle principali val-

vulopatie (stenosi valvolare aortica degenerativa dell'anziano, ma anche insufficienza mitralica e tricuspoidale): è invero ben noto il "continuum fisiopatologico" IA-IVSx-IC.³ Fondamentale, quindi, stratificare il rischio del paziente intervenendo anni o decenni prima che avvenga il "disastro": l'IC è infatti un vero e proprio disastro, *in primis* per il paziente stesso (che perde progressivamente autonomia e gravato da una malattia crudele che toglie il respiro al paziente), ma anche per la famiglia del paziente (trattandosi di una malattia cronica e solitamente progressiva), per il Medico di Medicina Generale (che si trova a gestire pazienti cronici e complessi, spesso in solitudine) per il Sistema Sanitario Nazionale (l'IC è il primo raggruppamento omogeneo di diagnosi medica e la prima causa di ricovero ospedaliero dopo il parto naturale), per i reparti di Medicina Interna (che sono quelli maggiormente gravati dai ricoveri per malattia, visto che il 75% dei pazienti con IC afferiscono in essi piuttosto che nelle unità operative di cardiologia o altri reparti), ed in ultima analisi per le finanze pubbliche, visto il costo stimato di gestione di più di 11.000 €/anno/paziente.⁴

Questi concetti di "prevenzione" sono stati recepiti ed incorporati nella definizione universale IC 2021 (stadio A):⁵ è necessario lavorare aggressivamente sui fattori di rischio che portano allo sviluppo della malattia nel futuro. Vi sono poi una grande mole di pazienti asintomatici che possono essere intercettati precocemente, quelli già affetti da una cardiopatia strutturale dimostrata all'ecocardiogramma (IVSx o disfunzione sistolica ventricolare sinistra); anche il corretto riconoscimento ecocardiografico delle alterazioni funzionali cardiache o di una disfunzione diastolica isolata sono altrettanto importanti, in quanto predittive di insorgenza della IC, in particolare se associate ad ulteriori condizioni predisponenti come l'obesità, la sindrome metabolica, cardiopatia ischemica e/o valvolare.⁶ Questi pazienti, affetti quindi da cardiopatia strutturale e/o funzionale, vengono definiti in "stadio B" o "pre-IC".⁵ Alcuni sottogruppi di pazienti sono particolarmente esposti alla progressione in stadio C (l'IC sintomatica), come quelli affetti da fibrillazione atriale permanente (che aumenta di cinque volte il rischio relativo rispetto ai pazienti in ritmo sinusale) e da diabete mellito di tipo 2 (DM2, rischio relativo aumentato da 2 a 4 volte rispetto ai non diabetici).⁷⁻¹¹ Quest'ultima categoria è da considerarsi particolarmente esposta anche con malattia ben controllata e con fattori di rischio a target rispetto ad una popolazione non diabetica di controllo al di sotto degli 80 anni di età,¹² mentre il rischio di progressione da stadio A a stadio B aumenta in maniera esponenziale con il grado di scompenso glicemico, misurato mediante i livelli di emoglobina glicata.¹³ Un'ulteriore strategia raccomandata per stratificare il rischio nel paziente asintomatico è

Corrispondente: Nicola Tarquinio, UOC Medicina Interna, Presidio Ospedaliero di Osimo, INRCA IRCCS, via Leopardi 15, Osimo (AN), Italia.
E-mail: nicolatarquinio.nt@gmail.com

Parole chiave: scompenso cardiaco; comorbidità; pre-scompenso cardiaco; ipertensione arteriosa.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano di non avere potenziali conflitti di interesse.

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2024

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2024; 12(4):e12

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

quella di dosare i peptidi natriuretici plasmatici (BNP), in particolare nelle popolazioni a rischio già discusse in precedenza oltre che nei pazienti diabetici, al fine di identificare quelli da seguire più strettamente nei *follow-up* ambulatoriali e di trattare in maniera più aggressiva i loro fattori di rischio, come raccomandato da un recente consensus della Società Europea di Cardiologia (ESC) e dall'associazione dei medici diabetologi americani.^{14,15} Molteplici *score* si sono inoltre dimostrati in grado di stimare la probabilità d'insorgenza della malattia, come il *Predict-HF* e il *HFpEF risk*.^{16,17}

Ulteriori concetti fondamentali da tenere a mente a nostro avviso sono i seguenti:

1. Ricercare sistematicamente l'albuminuria (mediante il rapporto albumina/creatinina urinarie, [AUCR]) nell'iperteso e/o nel diabetico, al fine di poter diagnosticare precocemente un danno renale in corso di queste patologie, e pertanto ponendo diagnosi di malattia renale cronica (CKD). Oltre ad essere un *marker* di rischio cardiovascolare molto elevato ben noto (nel nefropatico, iperteso, diabetico) esso è anche dotato di un elevato potere predittivo positivo per quanto riguarda l'identificazione del paziente ad alto rischio di sviluppo di IC, anche a breve distanza temporale.¹⁸
2. La corretta identificazione della cardiopatia strutturale nel paziente obeso: per la stima della massa ventricolare indicizzata con l'ecocardiografia è opportuno utilizzare una formula specifica validata che non tenga conto della superficie corporea del paziente (derivante a sua volta dal peso e dall'altezza) ma solamente dell'altezza ($MVI/h^{2.7}$). Ciò è di primaria importanza per evitare falsi negativi commettendo errore sistematico, e da ciò ne deriva l'identificazione del paziente in stadio B.¹⁹ Gli aspetti tecnici di tale metodica verranno illustrati sinteticamente più avanti.
3. È da considerarsi ormai doverosa la prescrizione di un farmaco inibitore del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2-i) nel paziente diabetico con pre-IC e/o con CKD, in considerazione dei robusti dati a disposizione nella prevenzione della malattia derivanti dalle analisi *post-hoc* degli studi *Declare*, *Empareg-Outcome* e *Canvas* (popolazione costituita da pazienti diabetici trattati vs. placebo rispettivamente con dapagliflozin, empagliflozin e canagliflozin), nonché dai dati prospettici provenienti dagli studi DAPA-CKD ed EMPA-KIDNEY, che hanno valutato l'effetto di dapagliflozin ed empagliflozin rispettivamente sugli *outcomes* renali in popolazioni affette da CKD non ancora affetti da IC. In tutti questi studi è stata osservata in maniera univoca una riduzione dell'*outcome* composito "ospedalizzazioni per IC e morte cardiovascolare" di circa il 30%. Una metanalisi successiva sull'uso di questi farmaci nel paziente con DM2 ha confermato tale riduzione.²⁰ L'inserimento precoce in terapia ridurrebbe il carico di malattia a livello globale, visto che si tratta di milioni di pazienti, anche se il numero necessario da trattare è più basso (tra 96 e 400) rispetto al paziente ad alto rischio cardiovascolare (CV) ed ancor più in fase acuta (circa 10, dove però i pazienti sono migliaia). Questo concetto è enfatizzato anche dalle linee guida ESC 2023 sul management del paziente diabetico con malattia cardiovascolare e sulla sua prevenzione.²¹
4. Al fine di trattare il paziente a rischio proprio con questa classe di farmaci, vengono in aiuto del medico non diabetologo (internista e medico di Medicina di Generale in

primis) le opportunità rese disponibili dalla nota AIFA 100 (Figura 1):^{22,23} oltre alla guida nell'identificare il paziente ad alto rischio cardiovascolare (che rappresenta già un motivo di prescrizione), è anche possibile utilizzare la riga "altro" per giustificare l'introduzione di un SGLT2-i nel paziente diabetico senza attendere lo scompenso conclamato, riportando ad esempio se affetto da cardiopatia strutturale o funzionale, oppure se il *watch-DM score*, un punteggio di rischio per la stima del rischio di sviluppo di IC nel paziente diabetico, risulta elevato.^{14,15,24,25}

5. Proprio il dosaggio della AUCR e l'ecocardiogramma hanno il maggior potere discriminante e valore prognostico (linee guida Società Europea per l'Iperensione Arteriosa 2023,¹⁹ già ribadito in quelle del 2018): essendo esami a basso costo ed ampiamente disponibili, il loro uso appropriato va incoraggiato. Ancora una volta il messaggio chiave è pertanto l'identificazione e la cura delle comorbilità, compresa la diagnosi precoce del DM2 (Figura 2).

Cosa fare infine nel paziente non diabetico né iperteso, ma già in stadio B (con cardiopatia strutturale non spiegata all'ecocardiogramma)?

- Ricercare sistematicamente la presenza di un'ipertensione arteriosa misconosciuta che, se diagnosticata, configurerebbe già una malattia con danno d'organo presente. Utilizzare anche il monitoraggio pressorio automatico delle 24 ore al fine sia di escludere la malattia sia di identificare un'ipertensione mascherata o un'ipertensione notturna, condizioni difficilmente riscontrabili in altro modo. Ciò permette di impostare un immediato trattamento alla luce delle linee guida con duplice associazione preconstituita (preferibilmente ace-inibitori/calcio-antagonisti, oppure sartani/calcio-antagonisti, oppure ace-inibitori o sartani/diuretici tiazidici) al fine di rallentare la progressione del danno d'organo e ridurre il rischio cardiovascolare e complicanze nel tempo.¹⁹
- Ricercare sistematicamente il DM2 che, se identificato, permetterebbe di utilizzare le opportunità della nota AIFA 100 già illustrate in precedenza (Figura 1).
- Dosaggio AUCR. Se >200 mg/gr creatininuria in paziente con filtrato glomerulare compreso tra 25 e 75 ml/minuto permette di porre diagnosi di CKD con indicazione a trattamento con dapagliflozin, unico SGLT2-i al momento dotato della rimborsabilità per tale indicazione (previo trattamento al massimo dosaggio con inibitore dell'enzima convertitore dell'angiotensina o sartano per almeno un mese, e con persistenza dei valori >200 mg/gr creatininuria), sulla scorta delle evidenze dello studio DAPA-CKD (Tabelle 1, 2).²⁶

Il continuum cardiovascolare: la valutazione del rischio cardiovascolare nel paziente iperteso

Il concetto di continuum cardiovascolare identifica una situazione nella quale una serie progressiva di eventi, partendo da uno o più fattori di rischio, evolve, se non interrotta, fino alla cardiopatia terminale e alla morte. Il sistema renina-angiotensina-aldosterone è implicato nello sviluppo e nella progressione del danno d'organo a livello cardiaco, vascolare, renale e cerebrale causando disfunzioni e alterazioni che por-

tano all'aumento di morbilità e mortalità che si riscontra nei pazienti ipertesi. All'inizio del processo la presenza di uno o più fattori di rischio determina, a livello vascolare, la comparsa di un'alterazione funzionale nota come disfunzione endoteliale.^{27,28}

Studi longitudinali, studi epidemiologici, genetici e studi randomizzati hanno dimostrato che l'aumento della pressione arteriosa è una delle principali cause sia di malattia aterosclerotica cardiovascolare che di malattia cardiovascolare (CVD) non aterosclerotica, in particolare di insufficienza cardiaca responsabile di circa 7.6 milioni di morti premature/anno (13.6% del totale), 92 milioni di anni di disabilità (6.0% del

totale), il 54% degli ictus, il 47% delle cardiopatie ischemiche.^{29,30} Si stima che entro il 2025 la prevalenza globale dell'ipertensione arteriosa aumenterà del 15-20%, raggiungendo 1.5 miliardi. L'ipertensione arteriosa rappresenta un grave problema di sanità pubblica associato a notevole morbilità e mortalità.³⁰ Indipendentemente dall'età dei pazienti e dalla loro etnia è stata dimostrata una relazione continua tra l'aumento della pressione arteriosa ed il rischio di ictus, malattia arteriosa coronarica (CAD), scompenso cardiaco, sviluppo e progressione della CKD.³¹

Dati emersi da una metanalisi del *Prospective Studies Collaboration Group* hanno evidenziato che il rischio di CAD

Nota AIFA 100_Scheda di prima prescrizione (versione del 28 maggio 2022)

SCHEDA DI VALUTAZIONE E PRESCRIZIONE DI INIBITORI DEL SGLT2, AGONISTI RECETTORIALI DEL GLP1 E INIBITORI DEL DPP4 NEL TRATTAMENTO DEL DIABETE MELLITO TIPO 2

Da compilare a cura del prescrittore che seguirà il paziente nella gestione del trattamento e del follow-up periodico (Specialista SSN, Medico di Medicina Generale).

Scheda di prima prescrizione

Medico prescrittore _____ Tel _____
Specificare se: Medico di Medicina Generale Specialista in _____
U.O. _____ Az. Sanitaria _____
Paziente (nome e cognome) _____
Sesso: M F Data di Nascita _____ Codice Fiscale _____
Residenza _____

Valutazione

Paziente in trattamento con metformina: Sì No, per controindicazione o intolleranza

Mancato raggiungimento/mantenimento degli obiettivi glicemici individuali prefissati o necessità di modificare la terapia in corso anche nel caso di HbA1c a target: Sì

Indicare le principali motivazioni della strategia terapeutica che si propone di prescrivere:

- prevenzione CV secondaria*
- rischio CV elevato**
- scompenso cardiaco (solo se SGLT2i)
- malattia renale cronica*** (solo se SGLT2i)
- mancato raggiungimento/mantenimento degli obiettivi glicemici individuali prefissati****
- solo per DPP4: controindicazione o intolleranza a SGLT2i e GLP1-RA (nel paziente a rischio CV elevato o con malattia CV, malattia renale cronica o scompenso cardiaco)
- altra motivazione (specificare) **ipertrofia ventricolare sinistra/alterazioni funzionali cardiache all'ecocardiogramma**

*per prevenzione CV secondaria si intende la presenza di malattia cardiovascolare (cardiopatia ischemica, IMA, bypass aortocoronarico, angioplastica, procedura di rivascularizzazione coronarica, coronaropatia), malattia cerebrovascolare (pregresso ictus o TIA, rivascularizzazione carotidea) o arteriopatia periferica sintomatica.

**per rischio CV elevato, nel paziente senza malattia CV condannata, si intende: presenza di danno vascolare aterosclerotico documentato (es: malattia coronarica multivasale o stenosi carotidea >50%); presenza di danno in un organo target; presenza di almeno tre fattori di rischio CV (tra età >50 anni, ipertensione, dislipidemia, obesità, fumo di sigaretta).

***per malattia renale cronica si intende la presenza di GFR <60 mL/min e/o di albuminuria (micro o macro).

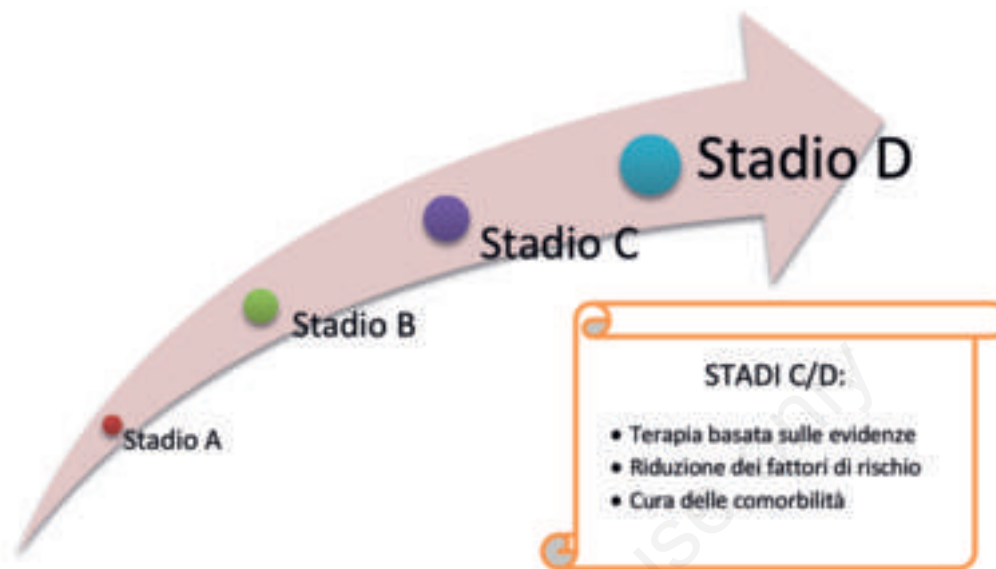
****per i DPP4: solo nel paziente non a rischio CV elevato o senza malattia CV, malattia renale cronica o scompenso cardiaco.

Figura 1. Scheda AIFA nota 100, con indicati esempi di opportunità prescrittive per i farmaci inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 nel paziente a rischio di sviluppo di insufficienza cardiaca.²³

o di ictus fatale è raddoppiato per ogni aumento di 20 mmHg della pressione arteriosa sistolica ambulatoriale o di 10 mmHg della pressione diastolica ambulatoriale.³²

Il danno d'organo mediato dall'ipertensione arteriosa

(HMOD) è un importante stadio intermedio nel continuum tra fattori di rischio cardiovascolari e malattia cardiovascolare clinicamente manifesta (cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco, arteriopatia obliterante arti inferiori) o insufficienza



A RISCHIO DI SCOMPENSO CARDIACO (STADIO A)	PRE-SCOMPENSO CARDIACO (STADIO B)	SCOMPENSO CARDIACO (STADIO C)	SCOMPENSO CARDIACO AVANZATO (STADIO D)
<p>Pazienti a rischio ma senza segni e sintomi attuali o pregressi di scompenso cardiaco e senza alterazioni strutturali, umorali o genetiche di malattia cardiaca</p> <p>Pazienti con ipertensione arteriosa, malattie cardiovascolari, diabete, obesità, nota esposizione a sostanze cardiotossiche, familiarità per cardiomiopatia</p>	<p>Pazienti senza segni e sintomi attuali o pregressi di scompenso cardiaco ma con almeno uno dei seguenti:</p> <ol style="list-style-type: none"> Malattia cardiaca strutturale: ipertrofia VS, dilatazione VS, alterazioni della cinetica, alterazioni del tessuto miocardico, malattie valvolari Alterazioni della funzione cardiaca: disfunzione ventricolare destra e/o sinistra, aumento delle pressioni di riempimento VS o disfunzione diastolica Aumentati livelli di peptide natriuretico o troponina nel contesto di esposizione a cardiotossine 	<p>Pazienti con segni e sintomi attuali o pregressi di scompenso cardiaco causati da alterazioni cardiache strutturali e/o funzionali</p> <p>4. Scompenso cardiaco in remissione 5. Scompenso cardiaco persistente</p>	<p>Sintomi e segni severi di scompenso cardiaco a riposo, ricorrenti ospedalizzazioni nonostante terapia medica ottimizzata, refrattarietà o intolleranza alla terapia medica</p> <p>Necessità di trattamenti avanzati quali assistenza ventricolare o trapianto cardiaco, cure palliative</p>

Figura 2. Stadi di sviluppo e progressione dell'insufficienza cardiaca.⁵

renale stadio 4 o 5, malattia cerebrovascolare e retinopatia avanzata, rappresentando un significativo determinante del rischio CV globale, che solitamente è elevato in presenza di HMOD.^{30,33,34}

L'HMOD si riferisce a cambiamenti strutturali o funzionali nelle arterie grandi e piccole o negli organi terminali (cervello, cuore, reni e occhi), causati da una pressione arteriosa elevata ed è un marker di malattia CV o renale preclinica o asintomatica.³⁰ È fondamentale valutare ed identificare precocemente il danno d'organo subclinico mettendo a punto la stratificazione del rischio cardiovascolare e renale e prevenendo pure l'evoluzione verso la malattia cardiovascolare clinicamente manifesta.

Il diabete mellito rappresenta una condizione a parte che ha un impatto sul rischio CV, indipendentemente dalla concomitanza di HMOD, CVD o insufficienza renale cronica.³⁵

L'utilizzo sempre più ampio dell'*imaging* non invasivo cardiovascolare consente di identificare l'HMOD anche nei pazienti asintomatici e in fase subclinica consentendo una stima più accurata e precoce del rischio CV.

Quali esami strumentali effettuare e cosa ricercare:^{19,36,37}

1. Elettrocardiogramma a 12 derivazioni: i) indice Sokolow-Lyon >35 mm; ii) voltaggio Cornell >28 mm negli uomini o >20 mm nelle donne;
2. Ecocardiogramma: i) evidenza di ipertrofia ventricolare sinistra e geometria concentrica (left ventricular mass [LVM] indicizzata per area di superficie corporea [BSA]: uomini >115 g/m², donne >95 g/m²; o LVM/altezza^{2,7}: uomini >50 g/m^{2,7}, donne >47 g/m^{2,7}, + *relative wall thick-*

ness >0,43); ii) nelle fasi iniziali dell'ipertensione arteriosa non complicata anche in assenza di ipertrofia ventricolare sinistra la prima manifestazione cardiaca del danno d'organo può essere la disfunzione diastolica del ventricolo sinistro. L'ecodoppler potrà evidenziare un pattern transmitralico da alterato rilasciamento (rapporto E/A <1 e tempo di decelerazione dell'onda E prolungato, >200 msec); iii) tuttavia con la progressione del danno cardiovascolare e lo sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra in risposta ad un sovraccarico di pressione prima della comparsa della disfunzione sistolica si può manifestare una disfunzione diastolica con segni e sintomi di scompenso cardiaco (scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata). Il Doppler tissutale pulsato (TDI) è una metodica che rappresenta un utile completamento dell'esame ecodoppler standard. Il rapporto tra il picco della velocità di afflusso transmitralico (E) misurato al Doppler pulsato ed il picco della velocità precoce dell'anulus mitralico (e') misurato con il Doppler tissutale (E/e' >14) rappresenta un importante marker di aumentate pressioni di riempimento ventricolare sinistro e di disfunzione diastolica; iv) l'ecocardiografia bidimensionale fornisce utili informazioni anche in merito alle dimensioni lineari ed al volume dell'atrio sinistro. Un volume dell'atrio sinistro indicizzato per la BSA >34 ml/m² rappresenta la risposta del rimodellamento atriale all'aumento cronico delle pressioni di riempimento nel paziente affetto da ipertensione arteriosa; v) valutazione diametri aortici.

Tabella 1. Le raccomandazioni chiave per ridurre il rischio di insufficienza cardiaca nel corso della vita.²

Mantenere i valori pressori al di sotto di 140/80 mmHg (in età <65 anni ottimale <130/80 mmHg)
Prevenire sovrappeso/obesità e diabete mellito 2 con stili di vita e dieta salutari, ed attività fisica aerobica commisurata all'età almeno 3 volte a settimana
Raccomandata terapia con statine nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare o con malattia cardiovascolare per ritardare lo sviluppo di malattia
Abolire l'uso del fumo di tabacco e contrastare l'abuso di alcool promuovendone il non utilizzo
Vaccinazione antinfluenzale stagionale, particolarmente in età >65 anni e nei soggetti a rischio, portatori di malattie croniche
Trattamento aggressivo dei fattori di rischio nel paziente con malattia coronarica nota

Tabella 2. Sintesi delle raccomandazioni per l'identificazione precoce dei soggetti a rischio di sviluppo di insufficienza cardiaca, e sua prevenzione.

Identificare i pazienti affetti da alterazioni strutturali o funzionali cardiache con l'ecocardiogramma (in particolare nel paziente iperteso e/o diabetico)
Utilizzare la formula specifica per soggetti obesi (BMI ≥30 Kg/m ²) per la stima della massa ventricolare sinistra all'ecocardiogramma
Identificare precocemente il DM2 nel paziente a rischio (obeso, con alterata glicemia a digiuno, con HbA1c compresa tra 40 e 47 mmol/mol)
Dosaggio AUCR nel paziente diabetico e/o iperteso e/o con VFG <60 ml/minuto
Identificare l'ipertensione arteriosa misconosciuta (sia nel giovane che nell'anziano) e l'ipertensione arteriosa non adeguatamente controllata dalla terapia in corso, con particolare attenzione al paziente in monoterapia (bassa probabilità di valori pressori a target a lungo termine)
Da considerare il dosaggio annuale come test di screening di BNP/NT pro-BNP e/o troponina HS nel paziente con DM2
Introduzione in terapia di un farmaco SGLT2-i dotato di evidenze (empagliflozin, dapagliflozin o canagliflozin) nel paziente diabetico ad alto rischio di sviluppo di malattia:
1. stadio B definizione universale IC 2021;
2. con albuminuria;
3. iperteso non adeguatamente controllato con la terapia in corso;
4. con insufficienza renale cronica concomitante.

DM2, diabete mellito 2; HbA1c, emoglobina glicata; AUCR, rapporto albumina/creatinina urinarie; VFG, velocità di filtrazione glomerulare; BNP, peptidi natriuretici plasmatici; NT pro-BNP, frammento ammino-terminale del pro peptide natriuretico di tipo B; HS, alta sensibilità; SGLT2-i, inibitore del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2; IC, insufficienza cardiaca.

3. EcoDoppler Tronchi sovra-aortici: i) spessore medio-intimale di parete (IMT) >0,9 mm; ii) placca carotidea: IMT >1.5 mm o ispessimento focale >0,5 mm o del 50% rispetto al valore dell'IMT carotidea. La presenza di danno vascolare subclinico consente di identificare i pazienti vulnerabili e può migliorare le strategie di prevenzione. Comunque la mancata standardizzazione circa la definizione e la misura dell'IMT unitamente alla elevata variabilità e bassa riproducibilità intra-individuale hanno sollevato dubbi circa il valore clinico di tale indice.
4. Indice caviglia-braccio (ABI) <0,9. L'ABI è il rapporto tra pressione arteriosa misurata alla caviglia ed omerale ed è la metodica di riferimento per la diagnosi di arteriopatia obliterante arti inferiori. Negli ultimi anni, l'ABI si è affermato come marcatore indipendente di rischio cardiovascolare.
5. Fundoscopia: retinopatia avanzata, emorragie e essudato, papilledema.

Quali esami di laboratorio richiedere e monitorare:

1. Aumento moderato della albuminuria 30-300 mg/24 h o elevato rapporto albumina/creatinina nelle urine 30-300 mg/g (preferibilmente sulle urine spot del mattino);
2. CKD stadio 3: velocità di filtrazione glomerulare 30-59 ml/min/1.73 m².

La presenza di HMOD è comune nell'ipertensione arteriosa grave o di lunga durata, ma può essere riscontrata anche nell'ipertensione arteriosa meno grave. In alcuni pazienti l'HMOD può essere invertito dal trattamento antipertensivo, soprattutto quando la terapia farmacologica inizia precocemente, ma in caso di ipertensione arteriosa di lunga durata, l'HMOD può diventare irreversibile nonostante il controllo della pressione arteriosa.^{19,37-39}

È fondamentale quindi in tutti i pazienti affetti da ipertensione arteriosa effettuare la stratificazione del rischio CV e la valutazione dell'HMOD al momento della diagnosi ed anche durante il trattamento farmacologico al fine di valutare la efficacia della terapia, l'aderenza terapeutica del paziente e l'eventuale modifica della stessa, con l'obiettivo di ridurre la progressione verso le patologie conclamate tra cui lo scompenso cardiaco e la CKD.

Bibliografia

1. Seferović PM, Vardas P, Jankowska EA, et al. The Heart Failure Association Atlas: Heart Failure Epidemiology and Management Statistics 2019. *Eur J Heart Fail* 2021;23:906-14.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599-726.
3. Lauder L, Mahfoud F, Azizi M, et al. Hypertension management in patients with cardiovascular comorbidities. *Eur Heart J* 2022;44:2066-77.
4. Corrao G, Ghirardi A, Ibrahim B, et al. Burden of new hospitalization for heart failure: a population-based investigation from Italy. *Eur J Heart Fail* 2014;16:729-36.
5. Bokzurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure - *Eur J Heart Fail* 2021;23:352-80.
6. *Rev Cardiovasc Medicine* 2023, 24(9), 274
7. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:2920-5.
8. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA* 1979;241:2035-8.
9. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am College Cardiol* 2000;35:1628-37.
10. van Melle JP, Bot M, De Jonge P, et al. Diabetes, glycemic control, and new-onset heart failure in patients with stable coronary artery disease: data from the heart and soul study. *Diabetes Care* 2010;33:2084-9.
11. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, et al. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care* 2004;27:1879-84.
12. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018;379:633-44.
13. Echouffo-Tcheugui JB, Ndumele CE, Zhang S, et al. Diabetes and progression of heart failure: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:2285-93.
14. Bayes-enis A, Docherty KF, Petrie MC, et al. Practical algorithms for early diagnosis of heart failure and heart stress using NT-proBNP: a clinical consensus statement from the Heart Failure Association of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2023;25:1891-8.
15. Pop-Busui R, Januzzi JL, Brummer D, et al. Heart failure: an underappreciated complication of diabetes. a consensus report of the American diabetes association. *Diabetes Care* 2022;45.
16. Predict-HF. Disponibile da: <http://www.predict-hf.com/>
17. The Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC). Disponibile da: <https://sites.csc.unc.edu/aric/Calculator/HFpEF-Risk.html>
18. Khan MS, Shahid I, Anker SD, et al. Albuminuria and Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:270-82.
19. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023;41:1874-2071.
20. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021;6:148-58.
21. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2023;44:4043-140.
22. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Nota 100. Disponibile da: <https://www.aifa.gov.it/nota-100>
23. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Scheda di valutazione e prescrizione di inibitori del SGLT2, agonisti recettoriali del GLP1 e inibitori del DPP4 nel trattamento del diabete mellito tipo 2. Disponibile da: <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1728125/nota-100-all-1a.pdf>
24. Segar MW, Vaduganathan M, Patel KV, et al. Machine

- learning to predict the risk of incident heart failure hospitalization among patients with diabetes: the WATCH-DM risk score. *Diabetes Care* 2019;42:2298-306.
25. Pandey A, Khan MS, Patel KV, et al. Predicting and preventing heart failure in type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023;11:607-24.
 26. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al; Dapa-CKD study. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-46.
 27. Oparil S, Acelajado M, Bakris G, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4:18014.
 28. Panza JA, Casino PR, Badar DM, Quyyumi AA. Effect of increased availability of endothelium-derived nitric oxide precursor on endothelium dependent vascular relaxation in normal subjects and in patients with essential hypertension. *Circulation* 1993;87:1475-81.
 29. Lloyd-Jones DM, Huffman MD, Karmali KN, et al. Estimating Longitudinal Risks and Benefits From Cardiovascular Preventive Therapies Among Medicare Patients: The Million Hearts Longitudinal ASCVD Risk Assessment Tool: A Special Report From the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation* 2017;135:e793-e813.
 30. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-3104.
 31. Zhou B, Perel P, Mensah GA, Ezzati M. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2021;18:785-802.
 32. Lewington S, Clarke R, Qizilback N, et al; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
 33. Nadkarni GN, Chauhan K, Rao V, et al. Effect of intensive blood pressure lowering on kidney tubule injury: findings From the ACCORD imaging for kidney study participants. *Am J Kidney Dis* 2019;73:31-8.
 34. Greve SV, Blicher MK, Sehested T, et al. Effective risk stratification in patients with moderate cardiovascular risk using albuminuria and atherosclerotic plaques in the carotid arteries. *J Hypertens* 2015;33:1563-70.
 35. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227-337.
 36. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, et al. Non-invasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus paper from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), the European Society of Cardiology Council on Hypertension, and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:945-60.
 37. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE) dagger. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:577-605.
 38. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004;292:2350-56.
 39. Wachtell K, Dahlöf B, Rokkedal J, Papademetriou V, Nieminen MS, Smith G, et al. Change of left ventricular geometric pattern after 1 year of antihypertensive treatment: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *Am Heart J* 2002;144:1057-64.

Prevenzione di genere: focus sulle malattie cardiache

Tiziana Ciarambino,¹ Desiree Addesi,² Pietro Crispino³

¹Direzione Strategica Aziendale ASL, Caserta; ²Reparto di Medicina Generale, Azienda Ospedaliera Universitaria 'Renato Dulbecco', Catanzaro; ³Unità Operativa Complessa, Medicina Interna DEA II Livello, Ospedale Santa Maria Goretti, P.O. Nord ASL Latina, Italia

Introduzione

Con il termine “patologie cardiovascolari” ci si riferisce generalmente alle malattie che interessano il cuore e i vasi sanguigni e che provocano ripercussioni d'organo prevalentemente a carico di cuore, cervello, reni, e apparato locomotore. Le patologie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte a livello globale, colpendo il 40% degli uomini e il 49% delle donne in Europa. Se analizziamo le singole patologie si riscontrano questi dati: i decessi per patologia coronarica sono 19% negli uomini e 20% nelle donne; quelli per ictus sono il 9% negli uomini e 14% nelle donne; per altre patologie quali le miocardiopatie il 12% negli uomini e 15% nelle donne.¹ L'infarto acuto del miocardio, insorge più spesso negli uomini e nelle donne dopo la menopausa, rispetto alle donne in età fertile. In merito all'eziologia, le malattie cardiovascolari riconoscono una modalità di sviluppo multifattoriale, cioè legata all'azione di più fattori di rischio, taluni immodificabili (età, sesso, etnia), altri modificabili (pressione arteriosa, abitudine al fumo di sigaretta, diabete, ipercolesterolemia). I fattori di rischio modificabili, se tempestivamente e correttamente identificati, possono portare ad una certa reversibilità del rischio, rendendo così tali malattie potenzialmente prevenibili. Anche per ciò che concerne i fattori di

rischio modificabili vi sono alcune considerazioni da fare soprattutto per ciò che riguarda le differenze di genere. L'età di insorgenza di queste malattie è differente nelle donne e negli uomini: negli uomini iniziano a manifestarsi già nella quarta decade di vita, nelle donne questa incidenza è bassa prima della menopausa ed aumenta dopo i 60 anni. Le donne, infatti, si ammalano circa 7-10 anni più tardi rispetto agli uomini, ma le conseguenze cliniche sono più gravi e invalidanti. La sintomatologia d'esordio dell'infarto del miocardio può essere completamente diversi tra uomini e donne. L'ictus cerebrale è più frequente e colpisce più donne che uomini con uno spettro di fattori di rischio diverso tra i due sessi: nella donna prevalgono l'ipertensione, il diabete, la fibrillazione atriale, il sovrappeso, la sindrome metabolica, l'abitudine al fumo, l'uso di anticoncezionali. Per ciò che riguarda le cardiomiopatie invece, gli uomini sono più colpiti da queste patologie, sebbene alcune cardiomiopatie siano tipiche della donna. Le manifestazioni cliniche delle cardiomiopatie non sono diverse tra uomini e donne, ma per queste ultime la qualità della vita dopo la diagnosi è peggiore e i tempi di ripresa più lunghi.¹

L'insufficienza cardiaca

Lo scompenso cardiaco (SC), sia nelle forme a funzione contrattile preservata che in quella ridotta, rappresenta una delle maggiori minacce per la salute delle donne e degli uomini, soprattutto in età avanzata. Nelle popolazioni occidentali, il fenotipo di SC a frazione di eiezione preservata ha una prevalenza maggiore nelle donne, mentre il fenotipo a frazione di eiezione ridotta prevale negli uomini. Numerosi studi concordano sul fatto che le donne con scompenso cardiaco, di solito sopravvivano più a lungo degli uomini.¹⁻⁷ Alcuni dei fattori di rischio per lo scompenso cardiaco differiscono nelle donne e negli uomini. In entrambi i sessi è determinato da cause comuni come invecchiamento, ipertensione, diabete mellito, obesità e cardiopatia ischemica.⁸⁻¹⁰ L'ischemia cardiaca è la causa più importante negli uomini, mentre l'ipertensione e il diabete contribuiscono in misura maggiore al rischio di scompenso cardiaco nelle donne. Le sindromi coronariche acute si verificano 3-4 volte più spesso negli uomini che nelle donne al di sotto dei 60 anni, ma dopo i 75 anni le donne rappresentano la maggioranza dei pazienti colpiti.¹¹ La cardiomiopatia Takotsubo (TTC) è una rara ma pericolosa condizione clinica, che colpisce più donne che uomini nelle società occidentali, così come la cardiomiopatia peripartum (PPMC) è una patologia ovviamente femminile.¹² Altri fattori di rischio quali i disturbi endocrini, malattie reumatiche, de-

Corrispondente: Tiziana Ciarambino, Direzione Strategica Aziendale ASL, Caserta, Italia.
E-mail: tiziana.ciarambino@gmail.com

Parole chiave: prevenzione cardiovascolare, differenze di genere, cardiopatie.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano di non avere potenziali conflitti di interesse.

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2024
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2024; 12(4):e13

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

pressione, stato socioeconomico influenzano maggiormente il rischio nel sesso femminile. La cardiomiopatia dilatativa e la cardiomiopatia ipertrofica sono, al contrario, cause più frequenti di scompenso cardiaco negli uomini. La morte cardiaca improvvisa è un evento frequente nello scompenso cardiaco, più comune negli uomini che nelle donne.¹³ Recentemente è stato riscontrato che il rischio di mortalità 1 anno dopo un evento coronarico acuto è maggiore nel genere maschile.^{14,15} I dati sulla prevalenza di fibrillazione atriale (FA) nello scompenso cardiaco non sono univoci. Alcuni studi riportano una prevalenza di FA nelle donne inferiore rispetto agli uomini, e questo potrebbe essere connesso alle minori dimensioni dell'atrio sinistro. Tuttavia, per ragioni non ancora ben definite, le donne con scompenso cardiaco e fibrillazione atriale hanno un rischio maggiore di ictus rispetto agli uomini. Per tale motivo, il sesso femminile è incluso come fattore di rischio indipendente nel punteggio CHA₂DS₂-VASC.¹⁶ Per quanto riguarda la sintomatologia clinica, uno studio condotto in un singolo centro ha evidenziato come a parità di età e valori di funzione sistolica, le donne con scompenso cardiaco sistolico grave presentavano una minore tolleranza all'esercizio fisico, una peggiore funzionalità polmonare e renale rispetto agli uomini.¹⁷ Alla base di tali differenze di genere vi sono fattori anatomici, metabolici, costituzionali e vascolari.

Fattori anatomici

Nelle donne è riscontrabile una maggiore rigidità del ventricolo sinistro che, essendo più piccolo rispetto agli uomini, ha anche una capacità diastolica minore a riposo.¹⁸ In condizione di stress o sotto sforzo, tali peculiarità si accentuano e questo si traduce in volumi sistolici inferiori e di conseguenza in una frequenza cardiaca a riposo più elevata per mantenere la gittata cardiaca.^{19,20} Ciò può in parte spiegare la maggiore sensibilità delle donne ai beta-bloccanti e ai maggiori effetti avversi, ma sottolinea anche la necessità di utilizzare il più precocemente possibile tali molecole per prevenire il difetto di riempimento diastolico alla base di patologie come ipertensione arteriosa, valvulopatie e tachiaritmie.²¹ Se la rigidità cardiaca nelle donne è legata alle piccole dimensioni delle camere cardiache e si accentua con il progredire dell'età, negli uomini è presente invece una maggiore tendenza alla fibrosi miocardica,²² soprattutto in presenza di sovraccarico di pressione.^{23,24} Ciò è probabilmente dovuto ad un effetto diretto degli estrogeni, che nelle donne riducono la produzione di collagene nei fibroblasti cardiaci, ma la stimolano nei fibroblasti cardiaci maschili.²⁵

Fattori metabolici

Il ruolo degli estrogeni non si limita solamente all'influenza sull'attività dei fibroblasti e sul processo di fibrosi; essi influenzano numerosi altri processi, tra cui l'omeostasi del glucosio e dei lipidi, influenzando pertanto la distribuzione del grasso corporeo in entrambi i sessi. Parte delle differenze di genere nelle malattie cardiovascolari è legato al metabolismo energetico e alla funzione mitocondriale.^{26,27} L'attività dell'aromatasi nel tessuto adiposo bianco, particolarmente presente a livello della parete addominale degli uomini, aumenta i livelli di estrogeni in questi ultimi e ciò coincide con un aumento del rischio cardiovascolare negli uomini.^{28,29} A concorrere all'ipertrofia miocardica contribuisce, inoltre, la sotto-regolazione dei geni correlati al meta-

bolismo energetico e dei lipidi (più pronunciata nei cuori maschili che in quelli femminili) e che consente una maggiore preservazione della funzione contrattile cardiaca in questi ultimi con una migliore capacità di gestire il calcio e di diminuire la produzione di specie reattive dell'ossigeno.^{30,31} Il ruolo degli estrogeni femminili è determinante anche nello stimolare la respirazione mitocondriale, e nell'indurre una maggiore espressione di proteine che fanno parte della catena respiratoria o del ciclo dell'acido citrico tricarbossilico.^{32,33} Questi meccanismi sono altamente protettivi sia sul rimodellamento cardiaco, sia nel mitigare i danni da ischemia e riperfusione e sia nel ridurre il danno indotto dallo stress ossidativo.³⁴⁻³⁸ Il metabolismo lipidico estrogeno-dipendente ha un ruolo anche sul potenziale aritmogeno delle cardiopatie da rimodellamento. Infatti è proprio sotto l'influenza degli estrogeni che l'acido arachidonico viene metabolizzato producendo due prodotti finali: gli epossieicosanoidi (attivi nelle donne) e l'acido idrossieicosatetraenoico (attivo soprattutto negli uomini). I primi sono antiaritmici e cardioprotettivi mentre il secondo è pro-aritmico e in grado di determinare una maggior tendenza a sviluppare la fibrillazione atriale negli uomini.^{39,40} Gli estrogeni stimolano anche la produzione di lipoproteina ad alta densità (HDL) attraverso la sua principale componente proteica, l'apolipoproteina AI che a sua volta stimola la respirazione mitocondriale. Pertanto, la produzione di estrogeni protegge i cardiociti dallo stress ossidativo, mentre la menopausa e il diabete riportano le donne allo stesso profilo di rischio degli uomini.⁴¹

Fattori costituzionali

Molte delle differenze di genere nel campo delle malattie cardiovascolari e quindi della loro prevenzione dipendono dal fatto che le cellule cardiache femminili sembrano avere una maggiore sopravvivenza e sono condizionate in minima parte dal processo di apoptosi. Pertanto è plausibile ipotizzare che i maschi, con il passare dell'età, tendono a perdere più elementi cellulari cardiaci rispetto alle donne. Oltre a ciò, sembrerebbe che le cellule cardiache femminili abbiano una maggiore tendenza alla sopravvivenza rispetto a quelle maschili, anche dopo eventi acuti come l'infarto del miocardio.^{42,43} Questo è importante ai fini della prevenzione secondaria perché le donne presentano una maggiore possibilità di preservare una buona riserva funzionale cardiaca rispetto agli uomini, mostrando limitati fenomeni di apoptosi e necrosi e un minore rimodellamento cardiaco dopo un evento acuto.⁴⁴ Il ruolo degli ormoni sessuali è stato studiato ampiamente per quanto concerne le differenze di genere riguardanti la sopravvivenza delle cellule cardiache. Sia gli estrogeni che gli androgeni influenzano la crescita e lo sviluppo delle camere cardiache.¹⁹ Gli estrogeni hanno una funzione negativa sulla funzione miocardica degli uomini e un'alterazione di questi ormoni potrebbe costituire un potenziale fattore di rischio in questi ultimi.⁴⁵ Gli estrogeni giocherebbero infatti un ruolo determinate nella regolazione di MYLIP che interagisce sulla corretta formazione della miosina e sulla degradazione del recettore per lipoproteine a bassa densità (LDL), compromettendo sia la funzione contrattile dei cardiomiociti maschili che la regolazione dei livelli di colesterolo nel sangue. Entrambi i meccanismi potrebbero essere correlati allo sviluppo o alla progressione della malattia cardiovascolare negli uomini anziani soprattutto obesi.

Come sappiamo la fibrosi miocardica è alla base di varie patologie cardiovascolari: il processo di fibrosi inizia precocemente e colpisce maggiormente i maschi rispetto alle femmine come risultato di uno stato infiammatorio cronico, mentre con il progredire dell'invecchiamento non vi è differenza sostanziale nei due sessi. In questo contesto, sono state riscontrate differenze nell'espressività dei geni correlati al sistema renina-angiotensina (RAS) (mediate in larga parte dagli estrogeni), che nelle donne porta ad una scarsa attività del RAS mentre negli uomini attiva a cascatageni pro fibrotici con conseguente maggiore produzione di collagene e tessuto fibroso nel miocardio.^{45,46} Pertanto una disfunzione cardiovascolare si riscontrerebbe maggiormente nei giovani maschi, mentre lo stato infiammatorio legato alla perdita degli estrogeni durante l'invecchiamento sembrerebbe essere alla base dei processi fibrotici e quindi del rimodellamento femminile.⁴⁷

Fattori vascolari

La disfunzione vascolare, come quella cardiaca, contribuisce in modo determinante allo sviluppo e alla progressione delle malattie cardiovascolari.⁴⁸ In questo contesto, la malattia vascolare periferica e quella del microcircolo colpiscono principalmente le donne in post-menopausa a causa dei cambiamenti nell'esposizione ormonale, dell'accumulo di fattori di rischio e di fattori biologici intrinseci specifici del sesso. Ciò è testimoniato dal fatto che la rigidità arteriosa e le alterazioni della funzione diastolica del ventricolo sinistro sono riscontrate maggiormente nelle donne anziane, ma non nelle donne e negli uomini più giovani.⁴⁹ Nelle donne, pertanto l'irrigidimento ventricolo-vascolare è da considerarsi il determinante più significativo nelle genesi delle malattie cardiovascolari specie in epoca post-menopausale. Nel campo della prevenzione è stato osservato che un modello dietetico a basso tenore di proteine e grassi e con maggiori cibi a carattere vegetale si associava a minori complicanze cardiovascolari.⁵⁰ Anche uno studio europeo ha sottolineato come è possibile prevenire le malattie cardio vascolari elaborando dei modelli differenti tra uomini e donne ed utilizzando dei semplici metaboliti come il peptide natriuretico. La personalizzazione delle strategie preventive darà nei prossimi anni un ulteriore vantaggio nella diagnosi precoce e nella gestione delle malattie cardiovascolari.⁵¹

Le cardiomiopatie

Alcune cardiomiopatie sono proprie del sesso femminile come la sindrome di TTC e la PPMC. Alla base della prima è stata riscontrata una diminuzione dei livelli di estrogeni dopo il parto e un concomitante stress psico-fisico che alterano la sensibilità alle catecolamine circolanti determinando tale disfunzione.⁵²⁻⁵⁴ Nonostante la prognosi complessivamente favorevole, la TTC rimane una condizione pericolosa per la vita con un tasso di mortalità fino all'8% e di recidiva del 5%.⁵³ Poiché la TTC si verifica prevalentemente nelle donne in postmenopausa, la ridotta disponibilità di estrogeni può contribuire alla fisiopatologia della malattia.⁵⁴ Pertanto tale condizione potrebbe essere sottoposta ad interventi preventivi di *screening*, ma anche di tipo farmacologico precoce. Anche la PPMC è una condizione che espone le donne ad un elevato rischio, potendosi manifestare con una disfunzione sistolica del ventricolo sinistro verso la fine della gravidanza e nei mesi

successivi al parto.⁵⁵⁻⁵⁷ Tra i fattori di rischio sono stati identificati soprattutto la multiparità, l'etnia africana, il fumo, il diabete, la preeclampsia, la malnutrizione, l'età avanzata e la gravidanza adolescenziale. La causa è incerta, ma sembrerebbe che la prolattina possa indurre infiammazione, e danno vascolare.^{55,56} Pertanto, il pronto riconoscimento della patologia ed il trattamento immediato con bromocriptina aiutano a migliorare tale condizione.⁵⁷

Arresto cardiaco

L'arresto cardiaco colpisce meno frequentemente le donne rispetto agli uomini.⁵⁸⁻⁶⁰ Alla base di queste differenze ci sono caratteristiche elettrofisiologiche differenti fra cui frequenza cardiaca a riposo più alta e intervalli QT più lunghi nelle donne. Infatti, queste ultime corrono un rischio maggiore di torsione di punta rispetto agli uomini, che invece sono affetti più frequentemente da Sindrome di Brugada. Per quanto riguarda invece la sindrome del QT lungo (LQTS), la morte cardiaca improvvisa durante l'adolescenza è ugualmente comune tra ragazzi e ragazze.⁵⁸⁻⁶⁰ È stato ipotizzato che il testosterone contribuisca ad accorciare l'intervallo QT negli uomini, mentre gli estrogeni prolungano il QT nelle donne.^{61,62} Le vittime di arresto cardiaco nello sport sono in prevalenza uomini ove la stimolazione adrenergica è maggiore. Le donne, sotto l'azione estrogenica, possono generare metaboliti protettivi attraverso la via dell'acido arachidonico, mentre gli uomini, sotto l'influenza del testosterone, generano più metaboliti pro-aritmici e pro-ipertrofici. Dal punto di vista epidemiologico, le donne sono più spesso sole al momento dell'evento e presentano più frequentemente ritmi non defibrillabili e asistolia.⁶³ Nonostante ciò, le donne hanno tassi di sopravvivenza migliori dopo arresto cardiaco. Dal punto di vista della prevenzione, possibili fattori protettivi nelle donne sono un maggior ricorso alla dieta mediterranea, un profilo favorevole dei metaboliti lipidici, maggiori concentrazioni di acidi grassi polinsaturi, basse concentrazioni di lipoproteina a, che viene sotto-regolata dagli estrogeni. Come accennato precedentemente, anche i metaboliti dell'acido arachidonico possono svolgere un ruolo importante in quanto essi agiscono in maniera differente sotto l'influenza degli ormoni sessuali.⁶⁴ Ulteriori importanti meccanismi protettivi nella genesi della morte improvvisa e delle aritmie gravi si riscontrano nella trasduzione del segnale beta.^{65,66} In sintesi, i principali meccanismi che aiutano a comprendere le differenze di genere nella genesi delle aritmie e della morte improvvisa sono stati individuati nel metabolismo dei lipidi, nel metabolismo dell'acido arachidonico, negli eicosanoidi e nella *signaling* del calcio. Tutti questi fattori, complessivamente, si traducono in una maggiore protezione conferita alle donne.

Controllo dei fattori di rischio cardiovascolare

Dopo aver parlato delle differenze anatomiche e fisiologiche del sistema cardiovascolare e delle diverse manifestazioni patologiche tra i due generi accenniamo alle differenze presenti per i vari fattori di rischio cardiovascolare. Numerosi sono i fattori di rischio associati allo sviluppo di malattie cardiovascolari che differiscono in relazione al genere. In particolare, il diabete mellito comporta nelle donne più del doppio della

probabilità di esitare in una malattia cardiovascolare rispetto a ciò che è possibile osservare negli uomini.^{68,69} L'ipertensione arteriosa comporta un rischio maggiore di indurre insufficienza cardiaca nelle donne,^{70,71} e se associata all'obesità, aumenta ulteriormente il rischio di patologie cardiovascolari.^{72,73} L'abitudine al fumo di sigaretta, negli ultimi anni in aumento soprattutto tra le giovani donne, comporta anche un incremento del rischio cardiovascolare, considerando prospetticamente il ruolo sinergico che ha con gli altri fattori sopraelencati.^{72,73} Negli anni passati si era sottovalutato questo fattore di rischio modificabile, considerando che le donne fumatrici erano demograficamente in numero ridotto rispetto alla popolazione generale.⁷⁴ Attualmente, in considerazione del recente aumento della percentuale di fumatori tra i giovani, in particolare tra le giovani donne,⁷⁵ è necessario focalizzarsi maggiormente sulla dissuasione al fumo, poiché oltre a costituire un fattore di rischio cardiovascolare aggiunto agli altri, esso è ulteriormente associato a un aumento significativo del rischio di PPMC nelle donne.⁷⁶ Le differenze di genere riguardanti il rischio cardiovascolare, dipendono notevolmente dallo stile di vita e dimostrano come le scelte dietetiche, l'abuso di droghe e il consumo di alcol siano determinanti nell'ottica delle prevenzioni di tali malattie. Un modello dietetico caratterizzato dall'inclusione di una dieta ricca di zuccheri e grassi saturi, specie se adottato dalle donne afroamericane, amplifica sostanzialmente la vulnerabilità allo scompenso cardiaco, aumentando il rischio cardiovascolare globale.^{77,78} Inoltre, altre condizioni non meno importanti possono determinare uno svantaggio in termini di rischio cardiovascolare sia nelle giovani donne che in quelle in epoca post-menopausale. Ad esempio, è importante tenere in considerazione il ruolo delle terapie legate al tumore della mammella, il cancro più diffuso nelle donne, oggi giorno maggiormente diagnosticato per l'applicazione di *screening* sempre più capillari sulla popolazione femminile, ma che comportano anche un aumento della percentuale di donne trattate sia con radioterapia che terapia ormonale sostitutiva. Orbene, l'applicazione dei protocolli terapeutici previsti per questa forma di tumore sono stati associati ad un'elevata incidenza di insufficienza cardiaca e ad un aumento del rischio cardiovascolare.⁷⁹ Inoltre, nella popolazione femminile, soprattutto in età fertile, a causa delle esigenze fisiologiche dei cicli mestruali, della gravidanza e del parto, la suscettibilità sia all'anemia che alla carenza di ferro sono state maggiormente associate alla progressione delle malattie cardiache.⁸⁰

Nonostante quanto si è detto, la suscettibilità alle malattie cardiovascolari è comparabile per tutta la vita tra i sessi, sebbene le donne generalmente affrontino l'insorgenza delle malattie cardiovascolari nelle fasi successive della vita, con un'incidenza aumentata dopo la menopausa e per tale motivo è necessaria una maggiore attenzione e correzione dei fattori di rischio modificabili sin dall'età giovanile.⁸¹ Le strategie preventive in tale senso vanno dall'identificazione del rischio cardiovascolare in fase precoce, fino alla correzione degli stili di vita e all'applicazione di appropriate terapie farmacologiche.⁸¹ Gli uomini tendono a sviluppare eventi cardiovascolari acuti più precocemente e ad avere complicazioni legate maggiormente a patologia dei grossi vasi (ad esempio rottura della placca aterosclerotica nelle arterie di maggior calibro). Le donne sono invece più suscettibili alle malattie ostruttive che colpiscono il microcircolo.⁸²⁻⁸⁵ Alcune di queste patologie che colpiscono il microcircolo spesso derivano da disturbi infiammatori o autoimmuni nelle donne.⁸⁶⁻⁸⁸ Anche in questo caso

è necessario implementare strategie preventive diagnostico-terapeutiche di controllo individuale con interventi personalizzati.⁸⁹

Malattia aterosclerotica e genere

La malattia aterosclerotica è la principale causa di mortalità nelle donne a livello globale, nonostante si manifesti diversi anni dopo rispetto agli uomini.^{90,91} Sebbene la cardiopatia ischemica sia la causa principale di mortalità cardiovascolare nelle donne in tutto il mondo, l'ictus rimane la causa principale in alcune regioni del mondo.⁹⁰ Quasi il 60% dei decessi per ictus si verifica nelle donne e gli esiti correlati all'ictus dopo un evento sono peggiori rispetto a quelli riscontrati negli uomini.^{90,92} La demenza vascolare è la seconda forma più comune di demenza dopo la malattia di Alzheimer.^{93,94} Come l'ictus, la demenza colpisce in maniera significativa più donne che uomini (27 milioni contro 16,8 milioni). Inoltre, la malattia aterosclerotica nelle donne è spesso sotto-diagnosticata, sotto-trattata e poco studiata rispetto agli uomini. La fisiopatologia della malattia differisce tra i sessi, con le donne che hanno maggiori probabilità di sviluppare malattia coronarica microvascolare, disfunzione endoteliale e insufficienza cardiaca con frazione di eiezione conservata.^{95,96} Pertanto, identificare e gestire la salute cardiometabolica delle donne durante la mezza età è particolarmente importante per implementare strategie di intervento precoce e per ridurre futuri eventi cardiovascolari.⁹⁷ Un'ipercolesterolemia con prevalenza di *low-lipoprotein density* (LDL), è un fattore di rischio che contribuisce ad aumentare la mortalità cardiovascolare standardizzata per età nelle donne di tutto il mondo. Anche i livelli di lipoproteina associati alla malattia aterosclerotica sono più alti nelle donne che negli uomini, soprattutto tra le donne afroamericane.^{98,99} Tutti i vari analiti misurabili che riguardano il profilo lipidico ci mostrano come in entrambi i sessi, fino alla maturazione sessuale, sono caratterizzati da concentrazioni di colesterolo basse.¹⁰⁰ L'uso di contraccettivi orali tra le giovani donne e le donne in premenopausa può ulteriormente influenzare i valori del colesterolo. I parametri lipidici aumentano progressivamente durante una gravidanza normale e diminuiscono dopo il parto e sono ancora più marcati nelle donne che sviluppano la preeclampsia.^{101,102} Sono stati osservati aumenti di circa il 50%, 35% e 25% rispettivamente per il colesterolo totale, il colesterolo LDL e il colesterolo HDL, mentre i trigliceridi aumentano da 2 a 3 volte.¹⁰¹ I contraccettivi orali combinati contenenti estrogeni e progestinici aumentano generalmente tutti i principali parametri lipidici, inclusi il colesterolo totale, il colesterolo LDL, il colesterolo HDL e i trigliceridi.¹⁰³ Le donne in premenopausa hanno, invece, un profilo lipidico più protettivo rispetto agli uomini sul rischio di sviluppare un evento cardiovascolare acuto.^{104,105} Tale rischio aumenta sostanzialmente dopo la menopausa e specialmente nelle donne che vanno incontro a menopausa precoce (età <40 anni).¹⁰⁶ Durante la menopausa i livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi sono più alti, mentre i livelli di colesterolo HDL sono più bassi e ciò è legato soprattutto ad un'alterazione dei meccanismi alla base del trasporto inverso del colesterolo,^{97,107} mentre le particelle LDL diventano più aterogene, trasformandosi in lipoproteine più piccole e più dense.¹⁰⁸

È importante sottolineare che la valutazione del rischio cardiovascolare mediante i calcolatori di rischio classici pre-

senta dei limiti, con il pericolo di sottostimare la propensione a tali malattie nelle donne.^{109,110} I fattori di rischio modificabili, in particolare l'uso del tabacco, comprese le sigarette elettroniche, dovrebbero essere affrontati, in particolare nelle donne con altri fattori di rischio per malattie cardiovascolari. Le donne che fanno uso di tabacco hanno infatti un rischio stimato di malattia coronarica maggiore del 25%, anche dopo aggiustamento di altri fattori di rischio, rispetto agli uomini.¹¹¹ Recentemente sono stati introdotti i punteggi basati sul calcio coronarico (CAC) che forniscono informazioni aggiuntive coerenti e affidabili per la valutazione del rischio sia negli uomini che nelle donne. Inoltre, la CAC identifica accuratamente i sottogruppi ad alto rischio, come le donne con infiammazione cronica, come osservato nell'artrite reumatoide e nel lupus eritematoso sistemico.^{112,113} Le donne con una storia di irradiazione del seno sinistro, non a caso, hanno un rischio elevato di calcificazione coronarica rispetto alle donne senza una storia di cancro al seno. Rispetto agli uomini, le donne hanno una prevalenza, un volume e delle lesioni di CAC inferiori, ma hanno una mortalità per eventi cardiovascolari più elevata quando la CAC è presente.¹¹² Anche la valutazione dello spessore dell'intima-media carotidea è un metodo per valutare l'aterosclerosi subclinica senza esposizione a radiazioni (tramite ecografia), ma la disponibilità è limitata e questo metodo è utilizzato meno del CAC.¹¹⁴

Dal punto di vista terapeutico, le donne hanno meno probabilità degli uomini di ricevere statine e hanno maggiori probabilità di ricevere un trattamento sotto-dosato rispetto a quello raccomandato dalle linee guida.¹¹⁵ Inoltre, gli effetti collaterali comuni delle statine sono più diffusi nelle donne, il che può precludere a queste ultime un trattamento potenzialmente efficace per prevenire manifestazioni cardiovascolari acute.¹¹⁶ Le limitazioni della terapia con statine spesso richiedono l'uso di farmaci non statinici per un'ulteriore riduzione del C-LDL.¹¹⁶ L'ezetimibe è solitamente considerato di seconda linea e può comunemente fornire riduzioni del colesterolo LDL di circa il 20% con pochi eventi avversi segnalati. Dopo le statine e l'ezetimibe, gli inibitori di PCSK9 sono raccomandati dalle linee guida nei pazienti ad alto rischio. Le terapie basate sugli inibitori di PCSK9 sono generalmente ben tollerate e possono abbassare il colesterolo LDL dal 50% al 60%, anche se permangono ostacoli alla prescrizione a causa dei costi soprattutto per le donne che spesso se sole, non hanno un elevato reddito.¹⁰⁸

Sottostima del rischio cardiovascolare nelle donne

Ancora oggi c'è una sottostima del rischio cardiovascolare nelle donne che deriva principalmente dall'inadeguatezza degli *score* di rischio, ma anche dall'errata percezione che le malattie cardiovascolari siano prevalente appannaggio della popolazione maschile. Alcuni studi epidemiologici documentavano che solo il 13% delle donne avevano percezione delle gravità delle malattie cardiovascolari. Inoltre, mettevano in risalto il fatto che le donne fossero informate del rischio cardio vascolare prevalentemente tramite i media.^{117,118} I miglioramenti in termini di diagnosi precoce e di interventi terapeutici hanno determinato complessivamente una riduzione della mortalità per eventi cardiovascolari, sebbene studi più recenti evidenzino un rallentamento

di questo trend soprattutto nelle donne più giovani.¹¹⁹ Inoltre, è stata dimostrata anche la diversa risposta ai farmaci tra i due sessi. La minore massa corporea con una più elevata percentuale di tessuto adiposo, il diverso profilo ormonale, l'influenza del metabolismo epatico, il legame proteico dei farmaci e una riduzione relativa della velocità di filtrazione glomerulare, sono tutti fattori potenzialmente in grado di differenziare la risposta terapeutica nella donna rispetto all'uomo.^{120,121} Anche da questo punto di vista, c'è bisogno di implementare le conoscenze circa il metabolismo dei farmaci nel genere femminile, includendo maggiormente nei trials donne che abbiano anche fattori di rischio tipici. Infine, le donne risentono maggiormente di fattori emozionali, soffrono maggiormente di depressione rispetto agli uomini e mostrano una qualità di vita peggiore e condizioni socio-economiche più disagiate rispetto agli uomini.¹²²⁻¹²⁴ Per tutto ciò, è necessario attuare misure inclusive che avvicinino le donne ai controlli, con una adeguata campagna informativa ed uno screening sistematico di tutte le condizioni che possano innalzare il rischio di eventi acuti cardiovascolari in questa categoria.

Messaggi chiave

La prevenzione e la medicina di genere nell'ambito delle malattie cardiovascolari sono due aspetti interconnessi dell'assistenza sanitaria che riconoscono il ruolo del genere e del sesso nell'influenzare i risultati sanitari, il rischio di malattia e l'efficacia delle strategie preventive.

Esistono differenze anatomiche, metaboliche e costituzionali, che espongono entrambi i sessi a differenti profili di rischio cardiovascolare che sottendono percorsi diagnostici e terapeutici personalizzati, capaci influenzare la suscettibilità, la progressione e la risposta al trattamento della malattia.

Influenza ormonale: gli ormoni svolgono un ruolo significativo nella genesi delle principali malattie cardiovascolari. Ad esempio, gli estrogeni nelle donne e il testosterone negli uomini possono influenzare la salute cardiovascolare e modificare in profili di rischio individuali.

I fattori di rischio tipici (modificabili e non modificabili) non sembrano essere più fattori sufficienti a stadiare correttamente il rischio cardiovascolare, specie nelle donne. In questo ambito molte condizioni patologiche sono prettamente specifiche del sesso femminile. Di conseguenza, la maggior parte dei punteggi di rischio sottostima il rischio cardiovascolare nelle donne.

La consapevolezza della presenza dei fattori di rischio sesso-specifici e le diverse abitudini legate al genere possono influenzare la salute cardiovascolare.

Fattori socioculturali e disparità economiche possono portare a differenze nell'accesso all'assistenza sanitaria, nell'utilizzo di quest'ultima.

Bibliografia

1. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe--epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 2015;36:2696-2705.
2. Dewan P, Rørth R, Raparelli V, et al. Sex-related differences in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2019;12:e006539.

3. Gori M, Lam CS, Gupta DK, et al. Sex-specific cardiovascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2014;16: 535-42.
4. Beale AL, Meyer P, Marwick TH, et al. Sex differences in cardiovascular pathophysiology: why women are overrepresented in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2018;138:198-205.
5. Beale AL, Nanayakkara S, Segan L, et al. Sex differences in heart failure with preserved ejection fraction pathophysiology: a detailed invasive hemodynamic and echocardiographic analysis. *JACC Heart Fail* 2019;7: 239-49.
6. Stolfo D, Uijl A, Vedin O, et al. Sex-based differences in heart failure across the ejection fraction spectrum: phenotyping, and prognostic and therapeutic implications. *JACC Heart Fail* 2019;7:505-15.
7. Tibrewala A, Yancy CW. Heart failure with preserved ejection fraction in women. *Heart Fail Clin* 2019;15: 9-18.
8. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:591-602.
9. Ho JE, Enserro D, Brouwers FP, et al. Predicting heart failure with preserved and reduced ejection fraction: the international collaboration on heart failure subtypes. *Circ Heart Fail* 2016;9:e003116.
10. EUGenMed Cardiovascular Clinical Study Group; Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J* 2016;37: 24-34.
11. Palau P, Bertomeu-González V, Sanchis J, et al. Differential prognostic impact of type 2 diabetes mellitus in women and men with heart failure with preserved ejection fraction. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2019;S1885-5857.
12. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical features and outcomes of Takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015;373:929-38.
13. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;39:3165-241.
14. Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in health. *Science & Society Series on Sex and Science. EMBO Rep* 2012;13:596-603.
15. Pelletier R, Khan NA, Cox J, et al. Sex versus gender-related characteristics: which predicts outcome after acute coronary syndrome in the young? *J Am Coll Cardiol* 2016;67:127-35.
16. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
17. Regitz-Zagrosek V, Petrov G, Lehmkühl E, et al. Heart transplantation in women with dilated cardiomyopathy. *Transplantation* 2010;89:236-44.
18. Regitz-Zagrosek V, Brokat S, Tschöpe C. Role of gender in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Prog Cardiovasc Dis* 2007;49:241-51.
19. Regitz-Zagrosek V, Kararigas G. Mechanistic pathways of sex differences in cardiovascular disease. *Physiol Rev* 2017;97:1-37.
20. Ha JW, Lee HC, Park S, et al. Gender-related difference in left ventricular diastolic elastance during exercise in patients with diabetes mellitus. *Circ J* 2008;72:1443-48.
21. Santema BT, Ouwerkerk W, Tromp J, et al. Identifying optimal doses of heart failure medications in men compared with women: a prospective, observational, cohort study. *Lancet* 2019;394:1254-63.
22. Dworatzek E, Mahmoodzadeh S, Schriever C, et al. Sex-specific regulation of collagen I and III expression by 17 β -Estradiol in cardiac fibroblasts: role of estrogen receptors. *Cardiovasc Res* 2019;115:315-27.
23. Petrov G, Dworatzek E, Schulze TM, et al. Maladaptive remodeling is associated with impaired survival in women but not in men after aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:1073-80.
24. Petrov G, Regitz-Zagrosek V, Lehmkühl E, et al. Regression of myocardial hypertrophy after aortic valve replacement: faster in women? *Circulation* 2010;122: S23-8.
25. Gerdtts E, Regitz-Zagrosek V. Sex differences in cardiometabolic disorders. *Nat Med* 2019;25:1657-66.
26. Shungin D, Winkler TW, Croteau-Chonka DC, et al. New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. *Nature* 2015;518:187-96.
27. Albert CM, McGovern BA, Newell JB, Ruskin JN. Sex differences in cardiac arrest survivors. *Circulation* 1996;93:1170-6.
28. Stocco C. Tissue physiology and pathology of aromatase. *Steroids* 2012;77:27-35.
29. Jankowska EA, Rozentryt P, Ponikowska B, et al. Circulating estradiol and mortality in men with systolic chronic heart failure. *JAMA* 2009;301:1892-901.
30. Fliegner D, Schubert C, Penkalla A, et al. Female sex and estrogen receptor-beta attenuate cardiac remodeling and apoptosis in pressure overload. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010;298:R1597-606.
31. Witt H, Schubert C, Jaekel J, et al. Sex-specific pathways in early cardiac response to pressure overload in mice. *J Mol Med (Berl)* 2008;86:1013-24.
32. Chen JQ, Eshete M, Alworth WL, Yager JD. Binding of MCF-7 cell mitochondrial proteins and recombinant human estrogen receptors alpha and beta to human mitochondrial DNA estrogen response elements. *J Cell Biochem* 2004;93:358-73.
33. Rettberg JR, Yao J, Brinton RD. Estrogen: a master regulator of bioenergetic systems in the brain and body. *Front Neuroendocrinol* 2014;35:8-30.
34. Zhai P, Eurell TE, Cooke PS, et al. Myocardial ischemia-reperfusion injury in estrogen receptor-alpha knockout and wild-type mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278:H1640-H1647.
35. Zhai P, Eurell TE, Cotthaus R, et al. Effect of estrogen on global myocardial ischemia-reperfusion injury in female rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:H2766-75.
36. Miller VM, Duckles SP. Vascular actions of estrogens: functional implications. *Pharmacol Rev* 2008;60:210-41.
37. Stirone C, Duckles SP, Krause DN, Procaccio V. Estrogen increases mitochondrial efficiency and reduces oxidative stress in cerebral blood vessels. *Mol Pharmacol* 2005;68:959-65.

38. Ciarambino T, Crispino P, Giordano M. Hyperuricemia and endothelial function: is it a simple association or do gender differences play a role in this binomial? *Biomedicines* 2022;10:3067.
39. Westphal C, Spallek B, Konkel A, et al. CYP2J2 over-expression protects against arrhythmia susceptibility in cardiac hypertrophy. *PLoS One* 2013;8:e73490.
40. Muller DN, Schmidt C, Barbosa-Sicard E, et al. Mouse Cyp4a isoforms: enzymatic properties, gender- and strain-specific expression, and role in renal 20-hydroxy-eicosatetraenoic acid formation. *Biochem J* 2007;403:109-18.
41. Losi MA, Izzo R, Mancusi C, et al. Depressed myocardial energetic efficiency increases risk of incident heart failure: the strong heart study. *J Clin Med*. 2019;8:E1044.
42. Kajstura J, Gurusamy N, Ogórek B, et al. Myocyte turnover in the aging human heart. *Circ Res* 2010;107:1374-86.
43. Biondi-Zoccai GG, Abate A, Bussani R, et al. Reduced post-infarction myocardial apoptosis in women: a clue to their different clinical course? *Heart* 2005;91:99-101.
44. Dunlay SM, Roger VL. Gender differences in the pathophysiology, clinical presentation, and outcomes of ischemic heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2012;9:267-76.
45. Kararigas G, Bitto V, Tinel H, et al. Transcriptome characterization of estrogen-treated human myocardium identifies myosin regulatory light chain interacting protein as a sex-specific element influencing contractile function. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:410-7.
46. Tiyerili V, Müller CF, Fung S, et al. Estrogen improves vascular function via peroxisome-proliferator-activated-receptor- γ . *J Mol Cell Cardiol* 2012;53:268-76.
47. Barcena de Arellano ML, Pozdniakova S, Kühl AA, et al. Sex differences in the aging human heart: decreased sirtuins, pro-inflammatory shift and reduced anti-oxidative defense. *Aging (Albany NY)* 2019;11:1918-33.
48. Regitz-Zagrosek V, Ventura-Clapier R, denRuijter H, et al. Sex specific mechanisms of myocardial hypertrophy and heart failure. In: LaMarca B, Alexander BT, (eds.). *Sex Differences in Cardiovascular Physiology and Pathophysiology*. London: Academic Press; 2019;291-318.
49. Kim HL, Lim WH, Seo JB, et al. Association between arterial stiffness and left ventricular diastolic function in relation to gender and age. *Medicine* 2017;96:e5783.
50. Lara KM, Levitan EB, Gutierrez OM, et al. Dietary patterns and incident heart failure in U.S. adults without known coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2036-45.
51. Gohar A, Kievit RF, Valstar GB, et al. Opportunistic screening models for high-risk men and women to detect diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction in the community. *Eur J PrevCardiol* 2019;26:613-23.
52. Komamura K, Fukui M, Iwasaku T, et al. Takotsubo cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis and treatment. *World J Cardiol* 2014;6:602-9.
53. Sharkey SW, Maron BJ. Epidemiology and clinical profile of takotsubo cardiomyopathy. *Circ J* 2014;78:2119-28.
54. Ghadri JR, Ruschitzka F, Lüscher TF, Templin C. Takotsubo cardiomyopathy: still much more to learn. *Heart* 2014;100:1804-12.
55. Patten IS, Rana S, Shahul S, et al. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature* 2012;485:333-8.
56. Yamac H, Bultmann I, Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D. Pro-lactin: a new therapeutic target in peripartum cardiomyopathy. *Heart* 2010;96:1352-7.
57. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Berliner D, et al. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study. *Eur Heart J* 2017;38:2671-9.
58. Kurokawa J, Kodama M, Furukawa T, Clancy CE. Sex and gender aspects in antiarrhythmic therapy. *Handb Exp Pharmacol* 2012:237-63.
59. Rautaharju PM, Zhou SH, Wong S, et al. Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age. *Can J Cardiol* 1992;8:690-5.
60. Salama G, Bett GC. Sex differences in the mechanisms underlying long QT syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;307:H640-8.
61. Pham TV, Sosunov EA, Gainullin RZ, et al. Impact of sex and gonadal steroids on prolongation of ventricular repolarization and arrhythmias induced by I(K)-blocking drugs. *Circulation* 2001;103:2207-12.
62. Zhang Y, Ouyang P, Post WS, et al. Sex-steroid hormones and electrocardiographic QT-interval duration: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey and the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 2011;174:403-11.
63. Bougouin W, Mustafic H, Marijon E, et al. Gender and survival after sudden cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation* 2015;94:55-60.
64. Westphal C, Spallek B, Konkel A, et al. CYP2J2 over-expression protects against arrhythmia susceptibility in cardiac hypertrophy. *PLoS One* 2013;8:e73490.
65. Bordallo J, Cantabrana B, Suárez L, Sánchez M. Testosterone inhibits cAMP-phosphodiesterases in heart extracts from rats and increases cAMP levels in isolated left atria. *Pharmacology* 2011;87:155-60.
66. Heubach JF, Ravens U, Kaumann AJ. Epinephrine activates both Gs and Gi pathways, but norepinephrine activates only the Gs pathway through human beta2-adrenoceptors overexpressed in mouse heart. *Mol Pharmacol* 2004;65:1313-22.
67. Bell JR, Curl CL, Harding TW, et al. Male and female hypertrophic rat cardiac myocyte functional responses to ischemic stress and β -adrenergic challenge are different. *Biol Sex Differ* 2016;7:32.
68. Regensteiner JG, Golden S, Huebschmann AG, et al. Sex differences in the cardiovascular consequences of diabetes Mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:2424-47.
69. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974;34:29-34.
70. Cesaroni G, Mureddu GF, Agabiti N, et al. Sex differences in factors associated with heart failure and diastolic left ventricular dysfunction: a cross-sectional population-based study. *BMC Public Health* 2021;21:415.
71. Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression

- from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557-62.
72. Cooper AJ, Gupta SR, Moustafa AF, Chao AM. Sex/gender differences in obesity prevalence, comorbidities, and treatment. *Curr Obes Rep* 2021;10:458-66.
 73. Savji N, Meijers WC, Bartz TM, et al. The association of obesity and cardiometabolic traits with incident HFpEF and HFrEF. *JACC Heart Fail* 2018;6:701-9.
 74. He J, Ogden LG, Bazzano LA, et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001;161:996-1002.
 75. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, et al. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *Br Med J* 1998;316:1043-7.
 76. Kaduri P, Voci S, Zawertailo L, et al. Real-world effectiveness of varenicline versus nicotine replacement therapy in patients with and without psychiatric disorders. *J Addict Med* 2015;9:169-76.
 77. Hitchman SC, Fong GT. Gender empowerment and female-to-male smoking prevalence ratios. *Bull World Health Organ* 2011;89:195-202.
 78. Haghikia A, Podewski E, Libhaber E, et al. Phenotyping and outcome on contemporary management in a German cohort of patients with peripartum cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 2013;108:366.
 79. Lara KM, Levitan EB, Gutierrez OM, et al. Dietary patterns and incident heart failure in U.S. adults without known coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2036-45.
 80. Erol A, Karpyak VM. Sex and gender-related differences in alcohol use and its consequences: contemporary knowledge and future research considerations. *Drug Alcohol Depend* 2015;156:1-13.
 81. Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in heart failure. *Int J Heart Fail* 2020;2:157-81.
 82. Smilowitz NR, Sampson BA, Abrecht CR, et al. Women have less severe and extensive coronary atherosclerosis in fatal cases of ischemic heart disease: an autopsy study. *Am Heart J* 2011;161:681-8.
 83. Merz CNB, Shaw LJ, Reis SE, et al. Insights from the NHLBI-sponsored women's ischemia syndrome evaluation (WISE) study: part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:S21-9.
 84. Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557-62.
 85. Shah SJ, Lam CSP, Svedlund S, et al. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: pROMIS-HFpEF. *Eur Heart J* 2018;39:3439-50.
 86. Melissaropoulos K, Bogdanos D, Dimitroulas T, et al. Primary Sjögren's Syndrome and Cardiovascular Disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2020;18:447-54.
 87. Weber BN, Giles JT, Liao KP. Shared inflammatory pathways of rheumatoid arthritis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Rheumatol* 2023;19:417-28.
 88. Clifford AH. Cardiovascular disease in large vessel vasculitis: risks, controversies, and management strategies. *Rheuma Dis Clin North Am* 2023;49:81-96.
 89. Cho L, Davis M, Elgendy I, et al.; ACC CVD Womens Committee Members. Summary of Updated Recommendations for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2602-18.
 90. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet* 2021;397:2385-438.
 91. Sniderman AD, Thanassoulis G, Williams K, Pencina M. Risk of Premature Cardiovascular Disease vs the Number of Premature Cardiovascular Events. *JAMA Cardiol* 2016;1:492-4.
 92. Ciarambino T, Crispino P, Mastrolorenzo E, et al. Stroke and etiopathogenesis: what is known? *Genes* 2022;13:978.
 93. Wolters FJ, Ikram MA. Epidemiology of Vascular Dementia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019;39:1542-9.
 94. Crispino P, Gino M, Barbagelata E, et al. Gender Differences and Quality of Life in Parkinson's Disease. *Int J Environ Res Public Health* 2020;18:198.
 95. Solola Nussbaum S, Henry S, Yong CM, et al. Sex-specific considerations in the presentation, diagnosis, and management of ischemic heart disease: JACC focus seminar 2/7. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:1398-406.
 96. Geraghty L, Figtree GA, Schutte AE, et al. Cardiovascular disease in women: from pathophysiology to novel and emerging risk factors. *Heart Lung Circ* 2021;30:9-17.
 97. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, et al.; American Heart Association Prevention Science Committee of the Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2020;142:e506-e532.
 98. Virani SS, Brautbar A, Davis BC, et al. Associations between lipoprotein(a) levels and cardiovascular outcomes in black and white subjects: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2012;125:241-9.
 99. Khawaja FJ, Bailey KR, Turner ST, et al. Association of novel risk factors with the ankle brachial index in African American and non-Hispanic white populations. *Mayo Clinic Proceedings* 2007;82:709-16.
 100. Schienkiewitz A, Truthmann J, Ernert A, et al. Age, maturation and serum lipid parameters: findings from the German Health Survey for Children and Adolescents. *BMC Public Health* 2019;19:1627.
 101. Charlton F, Tooher J, Rye KA, Hennessy A. Cardiovascular risk, lipids and pregnancy: preeclampsia and the risk of later life cardiovascular disease. *Heart Lung Circulation* 2014;23:203-12.
 102. Echeverria C, Eltit F, Santibanez JF, et al. Endothelial dysfunction in pregnancy metabolic disorders. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2020;1866:165414.
 103. Naz F, Jyoti S, Akhtar N, et al. Lipid profile of women using oral contraceptive pills. *Pakistan J Biol Sci PJB* 2012;15:947-50.
 104. Phan BA, Toth PP. Dyslipidemia in women: etiology and management. *International journal of women's health*, 2014;6:185-94.

105. Carr MC, Kim KH, Zambon A, et al. Changes in LDL density across the menopausal transition. *J Investig Med* 2000;48:245-50.
106. Maas AHEM, Rosano G, Cifkova R, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J* 2021;42:967-84.
107. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health* 2019;4:e553-e564.
108. Hiles M, Simmons A, Hilleman D, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease in women: providing protection with lipid-altering agents. *Clin Ther* 2023;45:1127-36.
109. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:e285-e350.
110. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the American heart association. *Circulation* 2011;123:1243-62.
111. King A. Risk factors: cigarette smoking increases the risk of coronary heart disease in women more than in men. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:612.
112. Kiani AN, Magder LS, Post WS, et al. Coronary calcification in SLE: comparison with the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Rheumatology* 2015;54:1976-81.
113. Adelhoefer S, Uddin SMI, Osei AD, et al. Coronary artery calcium scoring: new insights into clinical interpretation-lessons from the CAC Consortium. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2020;2:e200281.
114. Lai YH, Chen HHW, Tsai YS. Accelerated coronary calcium burden in breast cancer patients after radiotherapy: a comparison with age and race matched healthy women. *Radiat Oncol* 2021;16:210.
115. Nanna MG, Wang TY, Xiang Q, et al. Sex differences in the use of statins in community practice: patient and provider assessment of lipid management registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2019;12:e005562.
116. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2020;41:111-88.
117. Jacobs AK, Eckel RH. Evaluating and managing cardiovascular disease in women: understanding a woman's heart. *Circulation* 2005;111:383-4.
118. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe--epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 2015;36:2696-705.
119. Garcia M, Mulvagh SL, Merz CN, et al. Cardiovascular disease in women: clinical perspectives. *Circ Res* 2016;118:1273-93.
120. Gasecka A, Zimodro JM, Appelman Y. Sex differences in antiplatelet therapy: state-of-the art. *Platelets* 2023;34:2176173.
121. Khosla S, Somberg JC. Gender differences in drug therapy. *Am J Ther* 1996;3:735-9.
122. Martín-Peláez S, Serra-Majem L, Cano-Ibáñez N, et al. Contribution of cardio-vascular risk factors to depressive status in the PREDIMED-PLUS Trial. A cross-sectional and a 2-year longitudinal study. *PLoS One* 2022;17:e0265079.
123. Sun K, Zhan M. Cardiovascular disease and preventive care service utilization among midlife adults: The roles of diagnosis and depression. *Am J Prev Cardiol* 2024;18:100662.
124. He J, Zhu Z, Bundy JD, et al. Trends in cardiovascular risk factors in US adults by race and ethnicity and socioeconomic status, 1999-2018. *JAMA* 2021;326:1286-98.

Dieta mediterranea e prevenzione cardiovascolare

Martina Guadagni,¹ Emiliano Panizon,² Claudia Tieri³

¹Unità Operativa Complessa Clinica Medica, Medicina Interna ed Epatologia, AOU “San Giovanni di Dio e Ruggi d’Aragona”, plesso “Ruggi”, Salerno; ²Unità Operativa Complessa Clinica Medica, Ospedale di Cattinara, Trieste; ³Unità Operativa Complessa Medicina e Chirurgia d’Accettazione e Urgenza, Ospedale “San Paolo”, Bari, Italia

Introduzione

Le malattie cardiovascolari rappresentano oggi la principale causa di mortalità nel mondo, causando globalmente un terzo dei decessi. I dati statistici mostrano che l’andamento della mortalità per patologie cardiovascolari è in costante aumento soprattutto nei paesi a basso e medio reddito, dove si registrano l’80% dei decessi. Entro il 2030, si prevedono nel mondo 24 milioni di morti all’anno per cause cardiovascolari. Inoltre, le malattie cardiovascolari hanno un pesante impatto socio-economico. In Italia, i costi diretti delle malattie cardiovascolari per il Sistema Sanitario Nazionale sono di circa 16 miliardi di euro all’anno, ai quali vanno aggiunti circa 5 miliardi in termini di costi indiretti, derivanti dalla perdita di produttività e dalle spese sostenute dal sistema previdenziale nell’erogazione di prestazioni assistenziali e previdenziali.

Le malattie cardiovascolari sono in gran parte prevenibili, in quanto riconoscono, accanto a fattori di rischio non modificabili (età, sesso e familiarità), anche fattori modificabili, legati a comportamenti e stili di vita (fumo, alcol, scorretta alimentazione, sedentarietà) spesso a loro volta

causa di diabete, obesità, ipercolesterolemia, ipertensione arteriosa.

La dieta, in particolare la dieta mediterranea (DM), rappresenta un pilastro nella prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari, tanto da essere stata definita dal Ministero della Salute la definisce addirittura un vero e proprio strumento di sanità pubblica per la promozione della salute e per la prevenzione delle malattie croniche non trasmissibili ed essere stata dichiarata dall’Unesco nel 2011 Patrimonio Mondiale Intangibile dell’Umanità.

La storia della dieta mediterranea e il *Seven Countries Study*

«Se fossimo in grado di fornire a ciascuno la giusta dose di nutrimento ed esercizio fisico, né in difetto né in eccesso, avremmo trovato la strada per la salute». (Ippocrate)

La correlazione tra dieta e salute affonda le sue radici nell’antichità. L’etimologia della parola dieta, infatti, deriva dal greco *δίαιτα* (*diaita*) = “abitudine, modo di vivere”, da cui il latino *diaeta*. Sia per gli antichi greci sia per i romani significava dunque “stile di vita” e indicava un insieme di comportamenti virtuosi nell’alimentazione, nell’attività fisica e nel riposo. Ma anche più avanti, nel Medioevo, la Scuola Medica Salernitana insegnava: «Se ti mancano i medici, siano per te medici queste tre cose: l’animo lieto, la quiete e la moderata dieta».

Le origini della DM come concetto medico furono attribuite a Lorenzo Piroddi (1911-1999), medico nutrizionista che nel 1939 elaborò una prima versione della DM, che limitava il consumo di grassi animali privilegiando quelli vegetali; ma fu Ancel Keys (1904-2004), esperto di epidemiologia e nutrizionista alla *School of Public Health* dell’Università del Minnesota, a definirne le caratteristiche e i possibili effetti salutari per come li conosciamo oggi. L’interesse per il rapporto tra alimentazione e malattia cardiovascolare nasceva dall’osservazione dell’incremento di incidenza della patologia coronarica, e in particolare dell’infarto del miocardio (e della morte cardiaca improvvisa), in uomini di mezza età in apparente assoluto benessere, negli Stati Uniti, di cui Keys si era già occupato in uno studio prospettico, il *Minnesota Business and Professional Men’s Study*, che contribuì insieme ad altri studi dell’epoca (tra i vari il celebre *Framingham Study*) all’elaborazione del concetto di ‘fattore di rischio’. I viaggi che Keys intraprese durante un successivo riposo sabbatico, e il confronto con colleghi stranieri, in particolare italiani, in merito alla minore

Corrispondente: Martina Guadagni, Unità Operativa Complessa Clinica Medica, Medicina Interna ed Epatologia, AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d’Aragona, plesso “Ruggi”, Salerno, Italia.
E-mail: martimela@gmail.com

Parole chiave: dieta mediterranea; prevenzione; malattie cardiovascolari; polifenoli; acidi grassi omega-3.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano di non avere potenziali conflitti di interesse.

Nota dell’editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell’editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall’editore.

©Copyright: the Author(s), 2024
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2024; 12(4):e14

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

incidenza della malattia coronarica in Italia e in altri paesi del bacino mediterraneo, lo portò all'ipotesi per cui tale discrepanza avrebbe potuto essere spiegata da diversi comportamenti alimentari.

Tale ipotesi fu alla base del *Seven Countries Study*, coordinato dallo stesso Keys. Nella sua fase iniziale lo studio fu così strutturato: 16 coorti di pazienti (complessivamente 12,763 maschi di mezza età) in sette diverse nazioni furono sottoposte a questionari standardizzati sullo stile di vita e a valutazione dei fattori di rischio (all'inizio, 5 anni e 10 anni) e a rilevazione della mortalità per 25 anni (dal 1958 al 1983). Le nazioni coinvolte dallo studio furono gli Stati Uniti, i Paesi Bassi (una singola coorte), l'Olanda, la Grecia, il Giappone (due coorti per paese), l'Italia (tre coorti) e la Jugoslavia (cinque coorti). Il *follow-up* fu successivamente proseguito per cinquant'anni complessivi (fino al 1999) fornendo dati sul declino o conservazione della salute in corso di invecchiamento in relazione con i *pattern* nutrizionali e con i fattori di rischio indagati.

Nell'analisi di tutte le coorti si poté dimostrare la forte correlazione tra quota di grassi saturi nella dieta, colesterolo sierico e mortalità cardiovascolare a 25 anni; si osservò inoltre che a parità di fattori di rischio (per quanto rilevato nello studio, dunque a parità di pressione arteriosa, colesterolo sierico e abitudine al fumo) la mortalità cardiovascolare era significativamente più alta nei paesi nord europei rispetto a quelli sud europei.¹ Le tre coorti in cui si dimostrò la minore mortalità cardiovascolare furono le due coorti giapponesi (in entrambe le quali si registrò un apporto di grassi saturi inferiore al 5% delle calorie totali) e la coorte greca arruolata sull'isola di Creta, dove il consumo di grassi saturi era relativamente basso (10% delle calorie totali) e la dieta era caratterizzata da un elevato consumo di grassi monoinsaturi a causa del largo uso dell'olio di oliva. Queste osservazioni furono determinanti nel porre l'attenzione della ricerca medica internazionale sulla DM.²

Dieta mediterranea e rischio cardiovascolare: storia dell'evidenza clinica

Nel corso degli anni successivi alle prime osservazioni empiriche e ai primi studi di carattere ecologico/osservazionale, incluso il *Seven Countries Study*, numerosi studi interventistici hanno indagato il possibile impatto della DM sul rischio cardiovascolare.

Una meta-analisi del 2011 ha identificato sei *trial* per una popolazione complessiva di 2650 soggetti che studiavano gli effetti della DM su noti fattori di rischio cardiovascolari e ha evidenziato effetti favorevoli su indice di massa corporea, pressione arteriosa, glicemia a digiuno, colesterolo lipoproteine a bassa densità (LDL) e proteina C reattiva.³

Tra i diversi studi che negli ultimi anni hanno indagato invece un effetto diretto sulla malattia e la mortalità cardiovascolare, il *trial* randomizzato e controllato PREDIMED ha avuto un posto di rilievo,⁴ sia per la numerosità della popolazione arruolata (7447 soggetti) che per il disegno dello studio randomizzato e controllato. I partecipanti, che erano a rischio cardiovascolare elevato, ma senza malattie cardiovascolari all'arruolamento, sono stati sottoposti a uno di tre regimi alimentari: una DM integrata con olio extravergine di oliva, una DM integrata con frutta secca a guscio mista,

o una dieta di controllo (consiglio di ridurre il consumo di grassi nella dieta). Nel corso del *follow-up*, è stata registrata una minore incidenza di eventi cardiovascolari nel gruppo trattato con DM (senza differenze tra dieta integrata con olio di oliva o frutta secca a guscio). Riguardo a questo *trial*, però, sono emersi dubbi in merito alla randomizzazione in 11 siti di reclutamento, che ha portato prima al ritiro e successivamente a una nuova pubblicazione (2018) del lavoro, senza la qualifica di studio randomizzato.³

Successivamente, l'esito di una revisione sistematica Cochrane del 2019 (effettuata su 40 *trial*) non è risultata così favorevole alla DM in ambito cardiovascolare. Per quanto riguarda i fattori di rischio in prevenzione primaria gli autori hanno concluso che esiste evidenza di bassa qualità per l'abbassamento del colesterolo totale, di moderata qualità per l'abbassamento della pressione arteriosa e scarsa evidenza di un effetto sul colesterolo LDL; rispetto agli *outcome* clinici, sempre in prevenzione primaria, anche alla luce del declassamento del PREDIMED a studio non randomizzato, si è trovata poca o nessuna evidenza di un effetto protettivo della DM su mortalità cardiovascolare e per tutte le cause anche se si è confermato un effetto sull'ictus (evidenza di moderata qualità).⁵

Esito diverso ha avuto, tuttavia, una recente meta-analisi del 2023 ha investigato gli effetti di varie diete su *outcome* clinici.⁶ Dei 40 *trial* per cui si applicavano i criteri di inclusione (35.548 soggetti complessivi) 12 sperimentavano la DM. Le conclusioni della meta-analisi erano, con evidenza di moderata certezza, che i programmi che proponevano DM riducevano la mortalità per tutte le cause, l'infarto non-fatale e l'ictus; le diete a basso contenuto di grassi avevano un effetto favorevole sulla mortalità e l'infarto non-fatale, senza che si potesse concludere una superiorità dell'uno o dell'altro programma su questi *outcome*. Altri programmi dietetici (dieta a bassissimo contenuto di grassi, a contenuto modificato di grassi, dieta a basso contenuto di grassi e sodio, dieta Ornish e dieta Pritkin) non erano riusciti, nei *trial* presi in considerazione, a dimostrare un effetto superiore ai controlli nel ridurre l'incidenza della malattia cardiovascolare o la mortalità, anche se per alcuni di essi l'esiguità della popolazione arruolata mette in dubbio l'efficacia del confronto.⁵

I componenti della dieta mediterranea e l'impatto sul rischio cardiovascolare

La DM non è una singola specifica dieta ma piuttosto un *pattern* dietetico comune derivante dalle abitudini alimentari delle popolazioni del bacino mediterraneo, che però avevano differenti bagagli culturali, differenti radici etniche e religiose, diversi status sociali ed economici e diversa produzione agricola, che comportano scelte alimentari differenti.

Elementi caratteristici della DM sono:

- abbondanza di cibi di origine vegetale (verdura, ortaggi, frutta fresca e secca, legumi, pane e pasta da farina integrale non ricostituita e altri cereali integrali come orzo, farro, avena);
- consumo prevalente di cibi freschi e di stagione, quasi sempre di provenienza locale;
- utilizzo dell'olio d'oliva come fonte principale di grassi;
- pesce, carne bianca e uova da galline ruspanti, consumati qualche volta a settimana;

- consumo quotidiano ma moderato di formaggi e yogurt da latte proveniente da animali al pascolo;
- ridotto consumo di carne rossa (era consumata solo la domenica nelle famiglie più agiate ed occasionalmente dalle famiglie meno agiate);
- uso regolare di erbe aromatiche, riducendo il bisogno di usare sale e condimenti grassi in quantità eccessiva;
- assunzione moderata di vino durante i pasti;
- ridottissimo consumo di dolci, i quali venivano consumati solo in occasioni delle feste di famiglia e patronali.

Un altro elemento fondante è la dimensione di convivialità e socialità legata al consumo dei pasti. La DM, inoltre, rappresenta un modello alimentare sostenibile. Si basa, infatti, sul consumo di prodotti freschi, di stagione e a chilometro zero, utilizzando alimenti consumati nello stesso paese in cui vengono prodotti.⁷

Le principali società scientifiche in ambito cardiovascolare, come l'*American Heart Association* (AHA) e l'*European Society of Cardiology* (ESC), nonché il Ministero della Salute concordano sul ruolo protettivo della DM e di diete che si rifanno al modello mediterraneo nei confronti delle patologie cardiovascolari (Figure 1 e 2).^{8,9}

Non è ancora chiaro se l'effetto protettivo della DM nei confronti delle malattie cardiovascolari derivi dall'azione dei singoli alimenti che la compongono oppure da un effetto aggregato degli stessi. Di seguito è riportata un'analisi dei principali nutrienti della DM e del loro effetto sul rischio cardiovascolare.

Pesce e acidi grassi marini omega-3

Gli acidi grassi marini omega-3 sono acidi grassi polinsaturi (PUFA) e sono ampiamente studiati nella DM. Secondo le raccomandazioni dell'AHA/American College of Cardiology (ACC), nei pazienti con malattie cardiovascolari, il pesce dovrebbe essere consumato due volte alla settimana.⁸ L'ESC raccomanda di mangiare pesce, preferibilmente grasso, almeno una volta alla settimana.⁹ I meccanismi alla base degli effetti benefici del pesce sulle malattie cardiovascolari includono il miglioramento del profilo lipidico e la riduzione della pressione arteriosa, attraverso la riduzione dell'infiammazione, dell'ossidazione e della coagulazione.¹⁰

Numerosi studi osservazionali e numerose metanalisi hanno evidenziato un potenziale beneficio in termini di morbilità e mortalità per le malattie cardiovascolari, soprattutto riguardo alla prevenzione secondaria, grazie a una maggiore assunzione di pesce; minori sono le evidenze provenienti dagli studi sperimentali. Lo studio GISSI-Prevenzione, pubblicato su *Lancet* nel 1999, ha coinvolto 11.324 pazienti post-infarto per un periodo di 5 anni, dimostrando che l'assunzione di Omega-3 con contenuto minimo di acido eicosapentaenoico (EPA) e di acido docosaesaenoico ≥ 850 mg/g, esercitava una significativa protezione cardiovascolare, in particolare di prevenzione della morte improvvisa nel post-infarto del miocardio.¹¹ L'efficacia degli Omega-3 in prevenzione primaria è stata inizialmente osservata in un ampio studio Giapponese, Japan EPA Lipid Intervention Study, condotto nel 2007 in circa 15.000 soggetti; in tale studio l'assunzione di EPA alla dose di 1.8 g al giorno, determinava una riduzione del 19% degli eventi cardiovascolari maggiori.¹² Più di recente, lo studio Vital, presentato in occasione del Congresso dell'AHA a novembre 2018 e pubblicati sul

New England Journal of Medicine, ha confermato l'utilità degli acidi grassi omega-3 nella prevenzione primaria dell'infarto del miocardio e di gravi eventi cardiovascolari nei soggetti a rischio. Lo studio VITAL è stato condotto su una popolazione di 25.871 americani adulti sani (età media 50 anni per gli uomini, 55 anni per le donne), senza una storia di malattia cardiovascolare pregressa. Per una durata di 5,3 anni i soggetti sono stati trattati con vitamina D3 e/o con 1 g/die di omega-3. Dall'analisi dei risultati dello studio è emersa una riduzione del rischio di infarto del miocardio pari al 28% e del rischio di infarti fatali addirittura del 50%. L'effetto è stato maggiore tra i partecipanti che consumavano poco pesce (meno di 1,5 porzioni la settimana), tra i quali anche la riduzione degli eventi cardiovascolari totali è risultata significativa, e pari al 19%.¹³

Olio d'oliva e grassi insaturi

Uno degli aspetti più importanti della DM è l'alta concentrazione di grassi insaturi, prevalentemente provenienti dall'olio extravergine di oliva.

Sia le linee guida dell'AHA/ACC che quelle dell'ESC raccomandano fortemente di sostituire gli acidi grassi saturi e trans con i grassi mono e polinsaturi, sia per la prevenzione primaria che per quella secondaria.^{8,9} Oltre all'elevato contenuto di acidi grassi monoinsaturi (MUFA), l'olio d'oliva è ricco di altri nutrienti come composti fenolici, vitamina E e molecole lipidiche che possiedono effetti antinfiammatori, antiossidanti, neuroprotettivi, cardioprotettivi, antitumorali, antiobesità, antidiabetici, antimicrobici e antisteatosi.¹⁴

L'effetto protettivo dell'olio d'oliva nei confronti delle malattie cardiovascolari è stato ampiamente studiato sia da studi osservazionali che trials clinici. Recentemente è stata pubblicata una metanalisi che ha incluso 12 studi prospettici per studiare la relazione tra il consumo di olio d'oliva e il rischio di malattie cardiovascolari e di mortalità per tutte le cause. È emerso che rispetto a un consumo inferiore, un consumo più elevato di olio d'oliva ha conferito una riduzione significativa del rischio di malattie cardiovascolari (RR: 0,85, 95% CI: 0,77-0,93, $P < 0,001$) e di mortalità per tutte le cause (RR: 0,83, 95% CI: 0,77-0,90, $P < 0,001$). Questo effetto benefico non è stato modificato dai potenziali fattori confondenti, come il Paese dello studio, la dimensione del campione, la durata del *follow-up*, il sesso e il tipo di olio d'oliva consumato.¹⁵ Inoltre, l'analisi lineare dose-risposta ha evidenziato che il rischio cardiovascolare e di mortalità per tutte le cause si riduce del 4% per ogni aumento di 5 g/die nell'assunzione di olio d'oliva. Questa riduzione del rischio diventa minima quando il consumo di olio d'oliva supera i 20 g/die.¹⁵

Frutta e verdura

La maggior parte delle diete, compresa la DM, incoraggiano l'assunzione giornaliera di più porzioni di frutta e verdura. Sia l'ESC che l'AHA sostengono fortemente il consumo di frutta e verdura nella dieta per ridurre il rischio di malattie cardiovascolari.^{8,9} Queste raccomandazioni si basano su un'ampia base di studi osservazionali e su successive metanalisi, con un limitato supporto da parte di studi sperimentali.

In particolare, due recenti metanalisi di studi prospettici hanno evidenziato una riduzione dose-dipendente del rischio



Figura 1. Le nove regole della dieta mediterranea.

CV, pari al 4% per ogni porzione aggiuntiva al giorno di frutta e verdura; maggiore è l'assunzione giornaliera media di frutta e verdura, minori sono le possibilità di sviluppare malattie cardiovascolari: chi ha una media di 8 o più porzioni al giorno ha 30% in meno di probabilità di avere un infarto, individui che mangiano più di 5 porzioni di frutta e verdura al giorno hanno 20% in meno di rischio di malattia coronarica rispetto a individui che mangiano meno di 3 porzioni al giorno.¹⁶ L'effetto protettivo maggiore è stato evidenziato per apporti di frutta e verdura combinata fino a 800 g/die. Sebbene tutti i tipi di frutta e verdura contribuiscano alla riduzione del rischio, le verdure a foglia verde, come la lattuga, gli spinaci, la bietola e la senape, sono state maggiormente associate al minor rischio di malattie cardiovascolari.¹⁷

Alimenti integrali ricchi di fibre

Molti dati suggeriscono un effetto benefico dell'aumento dei cereali integrali sulla morbilità e sulla mortalità per malattie cardiovascolari. Le linee guida dell'AHA indicano che le diete ad alto contenuto di fibre, come i cereali integrali, l'avena e l'orzo, riducono la morbilità e la mortalità per malattie cardiovascolari attraverso la riduzione dei lipidi e raccomandano un apporto totale di fibre nella dieta di 25-30 g al giorno provenienti da alimenti integrali.⁸ Sebbene l'ESC non abbia linee guida o raccomandazioni specifiche riguardo allo scopo o alla quantità di consumo di cereali integrali, approva l'assunzione di alimenti ad alto

contenuto di fibre alimentari per promuovere la salute delle malattie cardiovascolari.⁹ I benefici dei cereali integrali sulle malattie cardiovascolari sono numerosi e sono legati all'apporto di fibre; sembrano essere correlati alla riduzione dell'infiammazione, dell'ossidazione, dei profili lipidici e della pressione sanguigna. Studi osservazionali dimostrano che i benefici si estendono anche al miglioramento del metabolismo glucidico e al calo ponderale.¹⁸

Ruolo della dieta mediterranea nella prevenzione di altre patologie

Dieta mediterranea e cancro

La DM ha dimostrato effetti benefici anche sul cancro, ovvero una delle principali malattie non trasmissibili e seconda causa di morte a livello globale.^{19,20} Nel 2020, l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro ha stimato 19,3 milioni di nuovi casi diagnosticati, con circa 10 milioni di morti.²¹ L'invecchiamento della popolazione contribuisce all'aumento dei casi tuttavia altro fattore di rischio significativo è rappresentato dallo stile di vita: tabacco, alcol, sedentarietà e dieta malsana possono aumentare il rischio di sviluppare il cancro. La DM influenza alcuni meccanismi alla base della patogenesi del cancro tra cui:

1. Lo stress ossidativo e l'infiammazione: la DM è ricca di componenti con proprietà antiossidanti e anti-infiammatorie, come i grassi insaturi (MUFA e PUFA) e i polife-

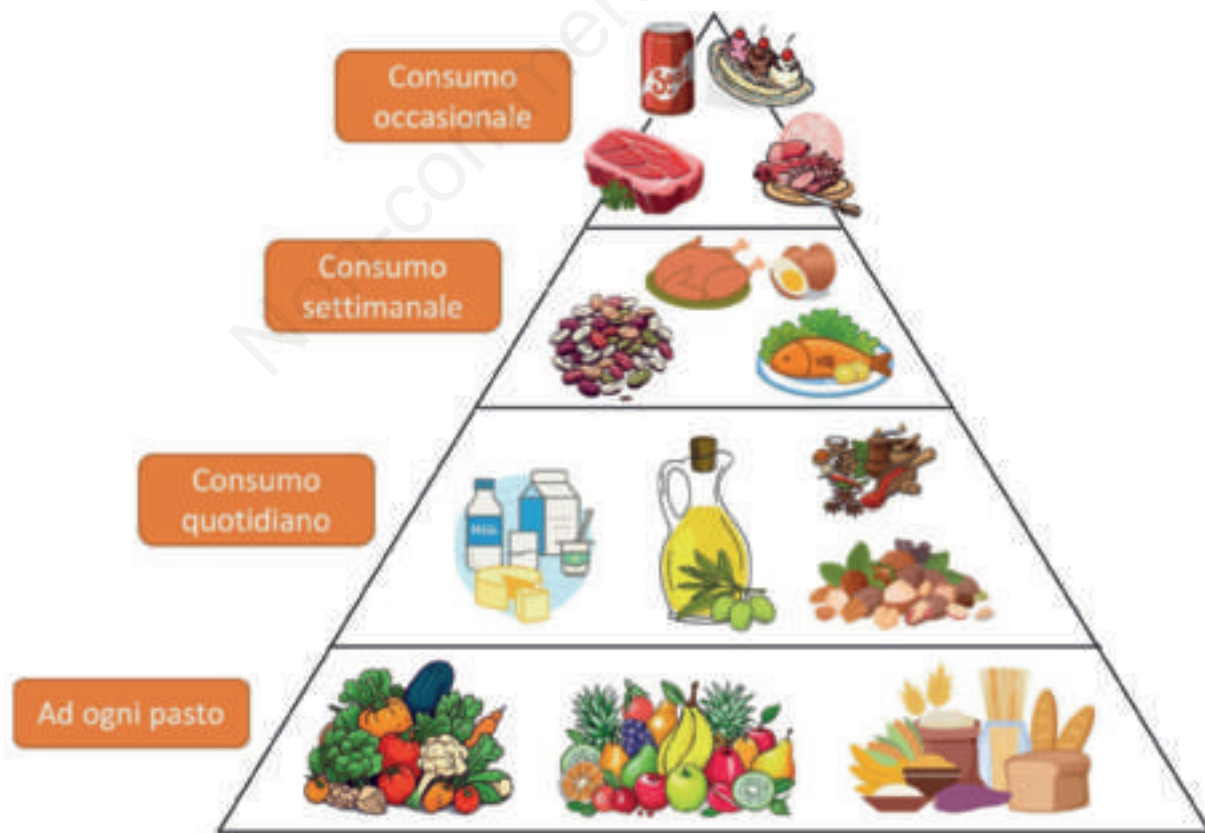


Figura 2. La piramide alimentare della dieta mediterranea.

noli, nutrienti presenti principalmente nell'olio d'oliva, nella frutta e nella frutta secca.²²⁻²⁴ L'olio d'oliva, inoltre, presenta attività antiproliferativa, pro-apoptotica e anti-angiogenica.²⁵

2. Microbiota intestinale: è stato suggerito che il microbiota svolga un ruolo modulatore nello sviluppo del tumore coloretale, sia nella carcinogenesi che nelle fasi di espansione del cancro, comprese la crescita e la diffusione.²⁶⁻²⁸ I cambiamenti nella composizione del microbiota apportati dalla DM sono stati associati a phyla microbici come *Enterorhabdus*, *Lachnoclostridium* e *Parabacteroides*, collegati con l'aumento della produzione di acidi grassi a catena corta, il principale nutriente per le cellule del colon e promotore della salute intestinale e con la riduzione delle citochine proinfiammatorie.²⁹⁻³¹ Questi cambiamenti sono stati associati a una riduzione del rischio di cancro, in particolare del tratto gastrointestinale.

Un numero considerevole di studi, per lo più osservazionali, hanno studiato l'associazione della DM con l'incidenza del cancro, sia in generale che per specifici tipi di cancro. La maggior parte delle informazioni proviene da studi condotti in Italia, Spagna o Grecia, dove la DM è più diffusa. L'aderenza a questa dieta è stata valutata utilizzando varie scale validate, prevalentemente il *Mediterranean Diet Score*.³²

Esistono prove contrastanti sull'associazione della DM con l'incidenza complessiva del cancro. Un possibile effetto protettivo (riduzione del 60%, $P < 0,05$ dopo gli aggiustamenti) è stato riscontrato nello studio randomizzato e controllato *Lyon Heart Study*.³³ Lo studio prospettico di coorte olandese ha seguito 120.852 soggetti per 20,3 anni. Nessuna prova di protezione è stata trovata negli uomini e nelle donne è stata osservata solo una moderata riduzione del rischio, sebbene gran parte del beneficio sia andato perso dopo l'analisi multivariata.³⁴

Al contrario, il *Framingham Offspring Study*, che includeva 2966 partecipanti seguiti per una media di 18 anni, ha rilevato che le donne con un'aderenza moderata o elevata alla DM avevano una riduzione del 29% [*hazard ratio* = 0,71 (0,52-0,97)] nel totale cancro rispetto alle donne con la più bassa aderenza. La riduzione è stata più debole per gli uomini.³⁵

Esiste un'ampia letteratura sulla relazione tra l'adesione alla DM e specifici tipi di cancro. I risultati variano, ma molte analisi suggeriscono un effetto protettivo.

Neoplasia del colon-retto

La dieta è un fattore di rischio ampiamente riconosciuto per il carcinoma del colon-retto (CRC), il terzo tumore più comune, che rappresenta circa il 10% di tutti i nuovi casi ogni anno. Nell'analisi della rete dei centri di ricerca italiani, l'adesione alla DM ha ridotto il rischio di CRC del 48% se si considerano studi caso-controllo.³⁶ Un livello di protezione piccolo ma comunque significativo è stato confermato in due meta-analisi che includevano rispettivamente nove studi prospettici di coorte fino a settembre 2019 e 17 studi osservazionali aggiornati ad aprile 2020.^{37,38} Lo studio *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*, non incluso nelle precedenti meta-analisi, ha seguito 41.437 soggetti per una media di 17 anni in Spagna, osservando una riduzione del 16% del CRC.³⁹ Sembra, quindi, che ci sia coerenza nel suggerire un piccolo livello di protezione nelle

varie analisi dei dati disponibili, anche se sono tutti osservazionali.

Neoplasia del tratto gastrointestinale superiore

Studi suggeriscono una riduzione media del 28% nell'incidenza di neoplasia del tratto gastrointestinale superiore (UGIC) con una DM.⁴⁰ Specificamente per il cancro gastrico, classificato al primo posto tra le neoplasie UGIC, le riduzioni del rischio variano dal 30% al 75%.^{38,41}

Neoplasia epatica

Una meta-analisi ha trovato una riduzione del rischio del 36% con l'aderenza alla DM mentre per i tumori del pancreas (PC) i risultati sono variabili, con alcune meta-analisi che indicano una riduzione del rischio del 18%, mentre altri studi non trovano associazioni significative.³⁸ Tuttavia una più rigorosa aderenza alla DM è stata associata ad un rischio ridotto (18%) di PC.⁴²

Neoplasia mammaria

La DM sembra offrire una protezione, soprattutto contro i tumori negativi ai recettori ormonali, con riduzioni del rischio variabili dal 6% al 59%.³⁸

Neoplasia prostatica

Le prove indicano una mancanza di associazione significativa tra DM e incidenza di neoplasia prostatica (PrC), sebbene possa ridurre il rischio di PrC aggressivo.^{38,43,44}

Neoplasia polmonare

Studi indicano una riduzione del rischio del 16-18% con elevata aderenza alla DM.³⁸

Neoplasia vescicale

Riduzioni del rischio del 13-15% sono state riscontrate in vari studi.³⁸

Altri tipi di tumore

La DM sembra ridurre il rischio di cancro della testa e del collo del 44%, e del cancro della pelle del 17%. Altri studi hanno riscontrato piccole riduzioni del rischio per il linfoma e il cancro dell'endometrio, mentre non sono state trovate associazioni significative per il cancro della tiroide e dell'ovaio.^{45,46}

Dieta mediterranea e Alzheimer

Altro grave problema di salute pubblica in tutto il mondo è rappresentato dal morbo di Alzheimer, una malattia degenerativa, progressiva del cervello, principale causa di demenza (60-80% dei casi) della popolazione anziana. L'*Alzheimer's Disease International* avverte che il numero di persone affette dalla malattia di Alzheimer potrebbe raggiungere i 13,8 milioni entro il 2060.⁴⁷ Nonostante sia ampiamente noto che la dieta abbia un impatto significativo sulla prevenzione e sulla progressione della malattia di Alzheimer, i dati della letteratura sono ancora scarsi e con-

troversi e si concentrano sugli effetti benefici o dannosi dei singoli ingredienti alimentari, ma non discutono la quantità totale di macro e micronutrienti nella dieta nell'ambito di questa entità patologica.

Alcune ricerche suggeriscono che l'utilizzo di diete specifiche, tra cui la DM, può aiutare a proteggere dalla malattia di Alzheimer.⁴⁸

La carenza di antiossidanti nella dieta, ovvero vitamine E e C, nonché folati, vitamine B6 e B12, potrebbe essere un fattore nello sviluppo della malattia di Alzheimer.⁴⁹⁻⁵¹ Infatti, le vitamine antiossidanti riducono la perossidazione lipidica indotta dalla β -amiloide e lo stress ossidativo e sopprimono le cascate di segnalazione dell'infiammazione.^{52,53} L'acido folico, la vitamina B6 e la vitamina B12 sono coinvolti nella metilazione del DNA e sono cofattori essenziali per il metabolismo dell'omocisteina. La loro carenza può contribuire alla malattia di Alzheimer attraverso l'aumento dei livelli di omocisteina e il conseguente danno ossidativo.^{50,54} Anche una dieta ricca di grassi e un eccesso di acidi grassi saturi (SFA) possono essere alla base dello sviluppo della malattia di Alzheimer. Un maggiore apporto di grassi e SFA è correlato all'iperinsulinemia, che è associata a un rischio più elevato di malattia di Alzheimer.⁵² Inoltre, una dieta ricca di grassi e ricca di SFA promuove lo sviluppo di ipercolesterolemia. È stato indicato che esiste una relazione tra anomalie nel metabolismo del colesterolo e malattia di Alzheimer.⁵⁵ Livelli elevati di colesterolo contribuiscono all'accumulo di ossisteroli nel cervello dei pazienti con Alzheimer.^{56,57} Uno studio di Cutler *et al.* hanno mostrato una correlazione positiva tra i livelli di colesterolo nel cervello e la gravità della demenza nei pazienti con malattia di Alzheimer.⁵⁸

La DM dovrebbe, quindi, costituire la base delle raccomandazioni nutrizionali per le persone con malattia di Alzheimer, per l'effetto benefico sullo stato nutrizionale e sulla funzione cognitiva,⁵⁹ può, infatti, ridurre il rischio di sviluppare sia un lieve deterioramento cognitivo che la malattia di Alzheimer poiché prevede un elevato consumo di verdura, frutta, noci, legumi, cereali non raffinati e un basso consumo di carne e latticini. Inoltre, vale la pena notare che nella DM, il contenuto totale di grassi può essere moderato o elevato, compreso tra il 30% e il 40% del fabbisogno energetico totale giornaliero considerando l'elevato consumo di olio d'oliva e pesce. In questa dieta si osserva anche un maggiore consumo di vino rosso durante i pasti, che è una preziosa fonte di polifenoli. Gli effetti benefici della DM sono attribuiti agli effetti dei prodotti alimentari e dei loro nutrienti con potenziali effetti neuroprotettivi. Questi prodotti includono pesce e noci contenenti acidi grassi omega-3, vino contenente polifenoli e frutta, verdura e cereali contenenti antiossidanti.^{60,61}

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, la DM può essere raccomandata agli adulti con funzioni cognitive normali e alle persone con deterioramento cognitivo lieve per ridurre il rischio di sviluppare declino cognitivo e demenza. Nel caso della malattia di Alzheimer, sono ancora necessarie ulteriori ricerche per valutare l'impatto della DM su questa entità patologica.⁶²

Conclusioni

La DM è associata a numerosi benefici per la salute, inclusa la riduzione del rischio cardiovascolare, il controllo

del diabete, la riduzione dell'infiammazione e la protezione contro vari tipi di cancro. Questo modello alimentare, sostenibile e nutrizionalmente ricco, promuove la salute generale e la prevenzione delle malattie croniche quando seguito come parte di uno stile di vita sano, che include esercizio fisico regolare e convivialità.

Bibliografia

1. Menotti A, Kromhout D, Blackburn H, et al. Food intake patterns and 25-year mortality from coronary heart disease: cross-cultural correlations in the Seven Countries Study. The Seven Countries Study Research Group. *Eur J Epidemiol* 1999;15:507-15.
2. Kromhout D, Menotti A, Bloemberg B, et al. Dietary Saturated and trans fatty acids and cholesterol and 25-year mortality from coronary heart disease: the Seven Countries Study. *Prev Med* 1995;24:308-15.
3. Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, et al. Meta-analysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. *Am J Med* 2011;124:841-51.e2.
4. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018;378:e34.
5. Rees K, Takeda A, Martin N, et al. Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;13.
6. Karam G, Agarwal A, Sadeghirad B, et al. Comparison of seven popular structured dietary programmes and risk of mortality and major cardiovascular events in patients at increased cardiovascular risk: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2023;380.
7. Berry EM. Sustainable food systems and the mediterranean diet. *Nutrients* 2019;11:2229.
8. Lichtenstein AH, Appel LJ, Vadiveloo M, et al. 2021 Dietary Guidance to Improve Cardiovascular Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2021;144:e472-e487.
9. Visseren FLJ, Mach F, Smulders 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;42:3227-3337.
10. Rodriguez D, Lavie CJ, Elagizi A, Milani RV. Update on Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Cardiovascular Health. *Nutrients* 2022;14:5146.
11. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999;354:447-55.
12. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al; Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-8.
13. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al; VITAL Research Group. Vitamin D supplements and prevention of can-

- cer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2019; 380:33-44.
14. Marcelino G, Hiane PA, de Cássia Freitas K, et al. Effects of olive oil and its minor components on cardiovascular diseases, inflammation, and gut microbiota. *Nutrients* 2019;11:1826.
 15. Xia M, Zhong Y, Peng Y, Qian C. Olive oil consumption and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Front Nutr* 2022;9:1041203.
 16. Aune D, Giovannucci E, Boffetta P, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality—a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Epidemiol* 2017;46:1029-56
 17. Wang X, Ouyang Y, Liu J, et al. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* 2014;349:g4490.
 18. Hu Y, Willett WC, Manson JAE, et al. Intake of whole grain foods and risk of coronary heart disease in US men and women. *BMC Med* 2022;20:192.
 19. The World Health Organization. The Global Health Observatory. Global health estimates: Leading causes of death. Disponibile da: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/gh-leading-causes-of-death> (consultato il 25 agosto 2023).
 20. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-49.
 21. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Latest Global Cancer Data. Disponibile da: <https://www.iarc.who.int/faq/latest-global-cancer-data-2020-qa/> (consultato il 18 giugno 2023).
 22. Bonaccio M, Pounis G, Cerletti C, et al; MOLI-SANI Study Investigators. Mediterranean diet, dietary polyphenols and low grade inflammation: results from the MOLI-SANI study. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83: 107-13.
 23. Yammine A, Namsi A, Vervandier-Fasseur D, et al. Polyphenols of the Mediterranean diet and their metabolites in the prevention of colorectal cancer. *Molecules* 2021;26:3483.
 24. Bucciantini M, Leri M, Nardiello P, et al. Olive polyphenols: antioxidant and anti-inflammatory properties. *Antioxidants (Basel)* 2021;10:1044.
 25. Moral R, Escrib E. Influence of olive oil and its components on breast cancer: molecular mechanisms. *Molecules* 2022;27:477.
 26. Garrett WS. Cancer and the microbiota. *Science* 2015;348:80-6.
 27. Brennan CA, Garrett WS. Gut Microbiota, inflammation, and colorectal cancer. *Annu Rev Microbiol* 2016; 70:395-411.
 28. Karpiński TM, Ożarowski M, Stasiewicz M. Carcinogenic microbiota and its role in colorectal cancer development. *Semin Cancer Biol* 2022;86:420-30.
 29. Koh A, Vadder FD, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell* 2016;165:1332-45.
 30. Pagliai G, Russo E, Nicolai E, et al. Influence of a 3-month low-calorie Mediterranean diet compared to the vegetarian diet on human gut microbiota and SCFA: the CARDIVEG Study. *Eur J Nutr* 2020;59:2011-24.
 31. Ghosh TS, Rampelli S, Jeffery IB, et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries. *Gut* 2020;69:1218-28.
 32. Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, et al. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ* 1995;311:1457-60.
 33. de Lorgeril M, Salen P, Martin LJ, et al. Mediterranean dietary pattern in a randomized trial: prolonged survival and possible reduced cancer rate. *Arch Intern Med* 1998;158:1181-7.
 34. Schulpen M, van den Brandt PA. Adherence to the Mediterranean diet and overall cancer incidence: the Netherlands Cohort Study. *J Acad Nutr Diet* 2021;121: 242-52.
 35. Yiannakou I, Singer MR, Jacques PF, et al. Adherence to a Mediterranean-style dietary pattern and cancer risk in a prospective cohort study. *Nutrients* 2021;13:4064.
 36. Serra-Majem L, Román-Viñas B, Sanchez-Villegas A, et al. Benefits of the Mediterranean diet: Epidemiological and molecular aspects. *Mol Aspects Med* 2019;67: 1-55.
 37. Zhong Y, Zhu Y, Li Q, et al. Association between Mediterranean diet adherence and colorectal cancer: a dose-response meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2020;111: 1214-25.
 38. Morze J, Danielewicz A, Przybyłowicz K, et al. An updated systematic review and meta-analysis on adherence to mediterranean diet and risk of cancer. *Eur J Nutr* 2021;60:1561-86.
 39. Castelló A, Rodríguez-Barranco M, Fernández de Larrea N, et al. Adherence to the Western, prudent and mediterranean dietary patterns and colorectal cancer risk: findings from the spanish cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Spain). *Nutrients* 2022;14:3085.
 40. Moazzen S, van der Sloot KWJ, Vonk RJ, et al. Diet quality and upper gastrointestinal cancers risk: a meta-analysis and critical assessment of evidence quality. *Nutrients* 2020;12:1863.
 41. Álvarez-Álvarez L, Vitelli-Storelli F, Rubín-García M, et al. Relationship between the risk of gastric cancer and adherence to the Mediterranean diet according to different estimators. MCC-Spain Study. *Cancers (Basel)* 2021;13:5281.
 42. Nucci D, Nardi M, Cinnirella A, et al. Adherence to mediterranean diet and risk of pancreatic cancer: systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2023;20:2403.
 43. Cheng S, Zheng Q, Ding G, Li G. Mediterranean dietary pattern and the risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98: 341.
 44. Schneider L, Su LJ, Arab L, et al. Dietary patterns based on the Mediterranean diet and DASH diet are inversely associated with high aggressive prostate cancer in PCaP. *Ann Epidemiol* 2019;29:16-22.e1.
 45. Llahá F, Cayssials V, Farràs M, et al. Adherence to mediterranean diet and the risk of differentiated thyroid

- cancer in a European cohort: The EPIC study. *Front Nutr* 2022;9:982369.
46. Xie J, Poole EM, Terry KL, et al. A prospective cohort study of dietary indices and incidence of epithelial ovarian cancer. *J Ovarian Res* 2014;7:112.
 47. 2022 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimers Dement* 2022;18:700-89.
 48. van den Brink AC, Brouwer-Brolsma EM, Berendsen AM, van de Rest O. The Mediterranean, dietary approaches to stop hypertension (DASH), and Mediterranean-DASH intervention for neurodegenerative delay (MIND) diets are associated with less cognitive decline and a lower risk of Alzheimer's disease—a review. *Adv Nutr* 2019;10:1040-65.
 49. Mielech A, Puścion-Jakubik A, Markiewicz-Żukowska R, Socha K. Vitamins in Alzheimer's disease—review of the latest reports. *Nutrients* 2020;12:3458.
 50. An Y, Feng L, Zhang X, et al. Dietary intakes and biomarker patterns of folate, vitamin B6, and vitamin B12 can be associated with cognitive impairment by hypermethylation of redox-related genes NUDT15 and TXNRD1. *Clin Epigenetics* 2019;11:139.
 51. Mecocci P, Polidori MC. Antioxidant clinical trials in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *BiochimBiophys Acta* 2012;1822:631-8.
 52. Luchsinger JA, Mayeux R. Dietary factors and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2004;3:579-87.
 53. Butterfield DA, Castegna A, Drake J, et al. Vitamin E and neurodegenerative disorders associated with oxidative stress. *Nutr Neurosci* 2002;5:229-39.
 54. Agnew-Blais JC, Wassertheil-Smoller S, Kang JH, et al. Folate, vitamin B-6, and vitamin B-12 intake and mild cognitive impairment and probable dementia in the Women's Health Initiative Memory Study. *J Acad Nutr Diet* 2015;115:231-41.
 55. Feringa FM, van der Kant R. Cholesterol and Alzheimer's disease; from risk genes to pathological effects. *Front Aging Neurosci* 2021;13:690372.
 56. Poli G, Biasi F, Leonarduzzi G. Oxysterols in the pathogenesis of major chronic diseases. *Redox Biol* 2013;1:125-30.
 57. Testa G, Staurenghi E, Zerbinati C, et al. Changes in brain oxysterols at different stages of Alzheimer's disease: Their involvement in neuroinflammation. *Redox Biol* 2016;10:24-33.
 58. Cutler RG, Kelly J, Storie K, et al. Involvement of oxidative stress-induced abnormalities in ceramide and cholesterol metabolism in brain aging and Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:2070-5.
 59. Gupta UC, Gupta SC. Optimizing modifiable and lifestyle-related factors in the prevention of dementia disorders with special reference to Alzheimer, Parkinson and autism diseases. *Curr Nutr Food Sci.* 2020;16:900-11.
 60. Sousa MJ, Guimarães J. Prevention of Alzheimer's disease: the role of the Mediterranean diet. *Re. Nutr* 2015;28:691-703.
 61. Román GC, Jackson RE, Gadhia R, et al. Mediterranean diet: the role of long-chain ω -3 fatty acids in fish; polyphenols in fruits, vegetables, cereals, coffee, tea, cacao and wine; probiotics and vitamins in prevention of stroke, age-related cognitive decline, and Alzheimer disease. *Rev Neurol (Paris)* 2019;175:724-41.
 62. World Health Organization. Global status report on the public health response to dementia. World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2021. Disponibile da: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240033245> (consultato il 31 gennaio 2022).

Interventi di prevenzione nelle malattie muscolo-scheletriche

Alberto Migliore,¹ Nazzareno Iannarelli,² Umberto Massafra¹

¹Servizio di Reumatologia, Ospedale San Pietro Fatebenefratelli, Roma; ²Dipartimento Multidisciplinare di Specialità Medico-Chirurgiche e Odontoiatriche, Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli”, Italia

Introduzione

Le malattie reumatiche e muscoloscheletriche (RMD) comprendono un gruppo eterogeneo di malattie che comunemente colpiscono le articolazioni tra cui, ad esempio, l'artrite reumatoide (AR), l'artrite psoriasica e la spondiloartrite. Le RMD sono malattie croniche e colpiscono un numero considerevole di persone soprattutto nelle popolazioni occidentali.¹ I pazienti affetti da RMD hanno probabilità più elevate di sviluppare diverse comorbidità. È stato riscontrato un rischio due volte più elevato di malattia cardiovascolare nei pazienti con AR rispetto alla popolazione generale.² Di conseguenza, viene segnalata una sopravvivenza globale inferiore e un aumento del rischio di morte prematura.³

Pertanto, è importante promuovere la prevenzione delle RMD che possiamo dividere in: prevenzione primaria, prevenzione secondaria, prevenzione terziaria e la prevenzione clinica.

La prevenzione primaria mira a prevenire l'insorgenza della malattia prima che inizi il processo patologico, eliminando fattori di rischio specifici o aumentando la resistenza dell'individuo alla condizione. Per esempio, una buona igiene dentale e l'informazione sulla salute sessuale sono correlati alla prevenzione primaria. Così come le informazioni sui danni provocati dal fumo o dalla obesità oppure i benefici ottenuti con la attività fisica regolare.

La prevenzione secondaria prevede la riduzione dei fattori di rischio e l'individuazione e la diagnosi precoce delle malattie con l'avvio del trattamento della malattia il più presto possibile. L'intervento preventivo secondario comprende misure tra cui la diagnosi precoce.

Questa è una strategia per individuare l'artrite in generale, ma anche per creare consapevolezza sui primi sintomi delle artriti. Quanto più tempo impiega il paziente per iniziare il trattamento medico, tanto maggiore è il rischio di distruzione dell'articolazione e la conseguente perdita di funzionalità.⁴ Diversi studi hanno identificato il fumo come un fattore associato allo sviluppo dell'AR nei soggetti positivi agli anticorpi anti-proteine citrullinate (CCP). Il rischio di sviluppare l'AR è circa due volte più alto tra i fumatori rispetto ai non fumatori.⁵ Molti pazienti affetti da RMD non sono consapevoli di questo rischio. Sfortunatamente, il fumo come fattore nello sviluppo delle RMD non è ampiamente conosciuto tra la popolazione generale o tra le persone affette da RMD. Pertanto, la prevenzione primaria per lo sviluppo delle RMD prevede che le persone siano edotte anche di questo rischio. Ciò dovrebbe essere incluso nelle campagne sanitarie e nell'insegnamento, ad esempio, nelle scuole e nell'educazione giovanile. Se una persona ha già sviluppato una RMD e sta fumando, è fondamentale che smetta di fumare. Il fumo tra le persone affette da AR è associato ad una progressione più rapida della malattia e ad un ridotto beneficio del trattamento medico.⁶⁻⁸ Ciò sottolinea la necessità che gli operatori sanitari, compresi i medici di base, informino i pazienti affetti da RMD di quanto sia rischioso il fumo per il trattamento medico dell'artrite e della osteoporosi così come per lo sviluppo di malattie cardiovascolari.

Lo scopo della prevenzione terziaria è limitare l'influenza di una malattia riconosciuta o accertata e prevenire l'ulteriore sviluppo o peggioramento della malattia, compresa la disabilità fisica e psicosociale. La prevenzione terziaria è definita nel quadro della malattia, mentre la riabilitazione è definita dalla situazione complessiva del paziente, compresi i suoi bisogni e desideri. La prevenzione terziaria è spesso una parte naturale della riabilitazione. Esempi di prevenzione terziaria includono la prevenzione di (nuove) fratture in pazienti con osteoporosi, colloqui con i medici di medicina generale o altri operatori sanitari per la cessazione del fumo o la promozione dell'attività fisica in pazienti con RMD che sono ad aumentato rischio di malattie cardiovascolari.

In relazione alla prevenzione terziaria, gli operatori sanitari e i reumatologi si concentrano soprattutto sugli interventi che prevengono la progressione della malattia, la disabilità (limitazioni delle attività e restrizioni della partecipazione sociale) o la morte prematura dopo che a un paziente è stata diagnosticata una RMD. La prevenzione

Corrispondente: Alberto Migliore, Servizio di Reumatologia, Ospedale San Pietro Fatebenefratelli, Roma, Italia.
E-mail: migliore.alberto60@gmail.com

Parole chiave: malattie reumatiche; malattie muscoloscheletriche; prevenzione.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano di non avere potenziali conflitti di interesse.

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2024

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2024; 12(4):e15

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

terziaria spesso include interventi incentrati sull'autogestione, sull'attività fisica e sulla gestione del dolore. Le strategie di autogestione sono di massima importanza da acquisire per i pazienti nella gestione di una malattia cronica.^{9,10} Elementi essenziali dell'autogestione sono le strategie di autoregolamentazione come la definizione degli obiettivi, la pianificazione delle azioni, l'automonitoraggio, il feedback e la prevenzione delle ricadute; competenze generiche che possono essere utilizzate nella gestione di qualsiasi condizione.

Nell'AR ben controllata dal punto di vista medico, sembra che i meccanismi funzionali dell'esercizio siano gli stessi della popolazione generale con lo stesso che porta a livelli ridotti di citochine proinfiammatorie. L'esercizio fisico può anche avere un effetto positivo sulla sarcopenia aumentando la percentuale di massa corporea magra nei pazienti con AR.¹¹ Per quanto riguarda la gestione del dolore, le raccomandazioni *European League Against Rheumatism* per l'approccio alla gestione del dolore nell'artrite e nell'artrosi riassumono gli aspetti chiave su cui lo specialista deve concentrarsi nella gestione del dolore.¹² Il trattamento sarà guidato sia dall'evidenza scientifica che dalla valutazione dei bisogni, delle preferenze e delle priorità del singolo paziente.

Le opzioni suggerite sono l'educazione integrata da attività fisica ed esercizio fisico, plantari, interventi psicologici e sociali, igiene del sonno, gestione del peso, opzioni di trattamento farmacologico specifici per le articolazioni e gestione interdisciplinare del dolore. Questi interventi educativi su plantari, gestione del peso e trattamento multidisciplinare possono essere efficaci, ma devono essere adattati e mirati alle specifiche malattie.¹² Per rendere questi interventi fruibili ad un pubblico più vasto si potrebbero utilizzare ed incrementare le tecnologie digitali. È stato evidenziato in alcuni studi che un programma digitale di autogestione delle malattie croniche come l'osteoartrosi sono efficaci per migliorare il livello di attività fisica, il dolore, la funzionalità e la qualità della vita.

L'intenzione della prevenzione clinica è quella di concentrarsi e integrare questo approccio nella gestione della malattia per limitarne la progressione e prevenire complicanze e ricadute, ottenendo la remissione di malattia o la minima attività di malattia e la massima qualità della vita possibile. Gli sforzi e gli interventi comprendono quindi elementi di terapia medica e di riabilitazione.

Prevenzione del rischio cardiovascolare nelle malattie reumatiche

Le malattie reumatiche autoimmuni-infiammatorie (ARD) sono un gruppo di disturbi sistemici immunomediati che oltre a colpire varie articolazioni, ossa e tessuti connettivi, sono correlate ad un rischio più elevato di sviluppare malattie cardiovascolari (CVD). Nei pazienti con malattie reumatiche sistemiche, il rischio CVD non è condizionato esclusivamente dalla prevalenza dei tradizionali fattori di rischio CV, quali età, sesso, fumo, storia familiare, dislipidemia, obesità, ipertensione e diabete mellito, ma anche dalla infiammazione cronica e dalla assunzione di farmaci a lungo termine proaterogeni.

La spondilite anchilosante, la sclerosi sistemica, il lupus

eritematoso sistemico (LES) e la AR, sono stati associati ad aterosclerosi accelerata (ATS). La cardioneuropatia autonoma, le aritmie, la disfunzione microvascolare e l'insufficienza cardiaca stanno emergendo come fattori rilevanti dell'ampio coinvolgimento del cuore in queste malattie. Inoltre, alcuni dei farmaci utilizzati nel trattamento delle malattie reumatiche possono avere effetti negativi sul sistema CV, mentre altri potrebbero rivelarsi benefici.¹³

L'associazione fisiopatologica tra AR e rischio CV è legata a quella tradizionale dei fattori di rischio e al danno vascolare, che contribuiscono entrambi al mantenimento dell'infiammazione in un circolo vizioso. I valori elevati degli indici sierologici di gravità di malattia e gli alti valori dei marcatori di attività della malattia sono collegati ad un aumentato rischio cardiovascolare.

Questo processo è innescato e mantenuto dalle cellule infiammatorie, autoanticorpi, chemochine, citochine e proteasi, che sono coinvolte nelle cascate biologiche che influenzano le strutture del sistema cardiovascolare, dal miocardio alle valvole cardiache, sistema di conduzione e sistema vascolare. Inoltre, i farmaci usati per trattare l'AR, come i farmaci antireumatici che modificano la malattia (DMARD), la leflunomide e la ciclosporina, i glucocorticoidi, i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e gli inibitori della cicloossigenasi II, sono coinvolti nello sviluppo dell'ipertensione arteriosa di questi pazienti.

Purtroppo anche se i pazienti con ARD presentano un rischio CV elevato, numerosi pazienti continuano a ricevere cure di prevenzione CV inappropriate. Ciò è molto probabilmente dovuto a vari fattori; alcuni reumatologi danno la priorità alla prevenzione dei sintomi muscolo-scheletrici o altri problemi specifici dell'ARD trascurando, di conseguenza, la profilassi cardiovascolare; vi è una scarsa consapevolezza riguardo al rischio CV tra i pazienti con ARD e nella popolazione generale; mancano linee guida adeguate per la profilassi CV nei pazienti con ARD, e questo minimizza ulteriormente la possibilità di inserire pazienti in programmi di prevenzione delle patologie CV e di instaurare programmi regolari di *follow-up*, il che aiuterebbe a rilevare, in una fase precoce, il coinvolgimento CV nei pazienti con ARD.

In reumatologia si considerano tre concetti fondamentali per la gestione del rischio CV nei pazienti con ARD: a) trattamento non farmacologico dei fattori di rischio CV; b) trattamento farmacologico dei fattori di rischio CV; c) stretto monitoraggio della progressione della malattia. Purtroppo, la prevalenza di CVD nei pazienti con AR è sottovalutata e, di conseguenza, le misure di prevenzione sono inferiori rispetto a quelle della popolazione generale. I primi passi nel controllo del rischio CV dovrebbero essere i cambiamenti dello stile di vita. I pazienti dovrebbero essere incoraggiati a smettere di fumare e a svolgere un esercizio fisico quotidiano appropriato. L'attività aerobica e l'esercizio fisico strutturato infatti hanno molteplici benefici CV anche nei pazienti con ARD,¹⁴ in quanto migliorano la salute cardiorespiratoria, macrovascolare e la funzionalità microvascolare. Infine, è stato dimostrato che l'esercizio fisico quotidiano svolge un'importante attività antinfiammatoria sistemica, riduce le dimensioni del tessuto adiposo, la reazione a catena della polimerasi (PCR) e interleuchina (IL) 6. L'esercizio muscolare migliora il trofismo muscolare complessivo e la coordinazione motoria, diminuisce il tessuto adiposo e migliora la risposta im-

munitaria nei pazienti con AR, specialmente quelli con lesione articolare strutturale.

Anche sulle donne affette da LES, in un recente studio, la scarsa attività fisica è stata collegata ad un aumentato rischio di ATS subclinica, misurato dall'aumento dell'IMT carotideo e dallo sviluppo della placca. Nella stessa popolazione, inoltre, una minore attività fisica era correlata all'aumento della attività proinfiammatoria. Occorre considerare che le persone affette da AR o altre malattie sistemiche infiammatorie croniche hanno un grado inferiore di attività fisica proprio a causa del dolore articolare e delle deformità articolari.

Importanza della alimentazione

La dieta mediterranea o diete a base vegetale, ricche di cereali integrali, frutta e verdura, e a basso contenuto di grassi saturi e sodio, potrebbero aiutare a ridurre i sintomi associati alla AR. Esiste una considerevole letteratura scientifica che afferma che l'uso dei grassi omega-3 contribuisca a modulare l'infiammazione.¹⁵ Alcuni dati suggeriscono che i farmaci ipolipemizzanti abbiano effetti antinfiammatori e immunomodulatori; ad esempio le statine sono capaci di indurre l'apoptosi nei sinoviociti in RA e inibiscono la sintesi dei T-helper 1 e le loro citochine nelle articolazioni infiammate; inducono le cellule endoteliali a produrre più NOS e meno endotelina, riducendo la fase iniziale dell'aterogenesi. Inoltre, le statine abbassano il livello della PCR circolante e di altre molecole proinfiammatorie, inibiscono la produzione di citochine infiammatorie e hanno un effetto stabilizzante della placca. Studi recenti hanno esaminato l'impatto di statine in pazienti con AR croniche, in particolare AR. I pazienti con livelli elevati di lipidi nel sangue, controllati con farmaci ipolipemizzanti, avevano minori possibilità di sviluppare AR rispetto ai soggetti che non erano stati trattati con statine, il che implica che questa classe di farmaci potrebbe svolgere un ruolo protettivo contro la progressione dell'AR in soggetti con profilo lipidico alterato.

Farmaci antinfiammatori non steroidei e inibitori della cicloossigenasi-2

Anche se il progresso dei DMARD sintetici e biologici ha portato a risultati significativi di riduzione nell'uso di inibitori della cicloossigenasi-2 (COXIB) e FANS nel trattamento delle ARD, gli antiinfiammatori continuano a svolgere un ruolo importante nel controllo di queste malattie. È noto che, nella popolazione generale, l'uso di COXIB e FANS è legato ad un aumento del rischio di malattie CV. Tuttavia, la terapia con FANS e COXIB può essere utile in molti pazienti con AR, nel controllo del dolore e nel migliorare l'attività fisica.

Glucocorticosteroidi

I glucocorticoidi (GC) sono potenti farmaci immunosoppressori e antinfiammatori con una serie di effetti benefici e negativi. I GC sono comunemente prescritti per ridurre l'infiammazione e per sopprimere il sistema immunitario in un ampio spettro di indicazioni. Il loro uso cronico ha effetti dannosi, inclusi disturbi metabolici, come il diabete mellito di

tipo 2; la compromissione della guarigione delle ferite; l'aumento del rischio di infezione; e l'osteoporosi indotta da glucocorticoidi (GIOP), che è la causa più comune di osteoporosi secondaria. I GC aumentano il rischio di frattura indipendentemente da altri fattori di rischio come la bassa densità minerale ossea. La GIOP non trattata può portare a fratture debilitanti che causano morbidità, con riduzione della qualità della vita e aumento sia della mortalità che dei costi sanitari.

Fino al 40% dei pazienti che utilizzano GC per più di 3 mesi andranno incontro ad una frattura vertebrale. Pertanto, il trattamento anti-osteoporosi è indicato per i pazienti in terapia con GC a lungo termine per ridurre il rischio di fratture. Le attuali terapie farmacologiche per l'osteoporosi primaria, come i trattamenti antiassorbitivi e la teriparatide, hanno benefici effetti antifratturativi nei pazienti con GIOP.¹⁶⁻¹⁸ Sfortunatamente, la GIOP è sottodiagnosticata e sottotrattata. Un'indagine recente ha rilevato che solo il 42% dei pazienti statunitensi con patologie che giustificavano l'esposizione ai GC ha ricevuto un trattamento appropriato per l'osteoporosi.¹⁹ La mancanza di consapevolezza del rischio di frattura causato dall'uso di GC limita l'avvio di una adeguata prevenzione farmacologica delle fratture.

Terapia antireumatica specifica

A causa della connessione ovviamente forte tra ATS, infiammazione e sistema immunitario, l'interesse si è recentemente spostato sui possibili effetti benefici dei farmaci biologici e farmaci modificanti la malattia convenzionali DMARD sui vari fattori di rischio CV. In generale, il monitoraggio dello sviluppo della malattia, nonché la rapida e precoce soppressione del processo infiammatorio, sono oggi considerati efficaci nella prevenzione del rischio cardiovascolare nei soggetti con ARD.

Il metotrexato (MTX) è il trattamento chiave per l'AR e il suo impatto sul rischio CV è stato attentamente studiato. I dati attuali suggeriscono che l'uso di MTX è correlato ad un minor rischio (compreso tra il 40% e il 70%) di eventi CV e decessi; ciò sembra essere dovuto principalmente a un minor rischio di eventi coronarici acuti e di ospedalizzazione a causa di scompenso cardiaco. La immunosoppressione indotta dal farmaco sembra essere il meccanismo più importante nel ridurre la morbidità CV e la mortalità in questi pazienti.

I DMARD biologici hanno determinato una svolta epocale nel trattamento delle artriti. Nei pazienti con AR, il trattamento anti-fattore di necrosi tumorale (TNF) riduce l'infiammazione e sembra essere correlato a ridotto rischio CV rispetto ai DMARD non biologici. Gli anti-TNF modificano in senso favorevole i livelli lipidici rispetto al basale.²⁰ Queste modifiche sono probabilmente dovute ad una normalizzazione dei livelli dei lipidi causati dalla soppressione dell'infiammazione. Gli agenti anti-TNF, d'altro canto, tendono a migliorare la funzione vascolare, soprattutto endoteliale e la rigidità aortica.²¹ Il Tocilizumab, un anticorpo monoclonale contro il recettore dell'IL-6 inibisce la via di segnalazione dell'interleuchina stessa con conseguenti modifiche dei lipidi negli studi clinici. Una meta-analisi ha rilevato che, rispetto al placebo, il trattamento con tocilizumab o con tofacitinib ha prodotto quantità più elevate di colesterolo totale, lipoproteine ad alta densità e lipoproteine a bassa densità nei pazienti con AR. Il tocilizumab ha un impatto più forte sui livelli lipidici rispetto ad altri farmaci biologici, e questo non sorprende dato

che l'IL-6 ha un impatto sui livelli lipidici sierici mediante ridistribuzione degli acidi grassi nei tessuti periferici.²¹

Conclusioni

Anche nell'ambito delle malattie reumatologiche la prevenzione è fondamentale, sia per rallentare la progressione della malattia che per ottenere una migliore qualità della vita, la quale può essere ottenuta modificando lo stile di vita dei pazienti, promuovendo programmi di sensibilizzazione che spiegano i benefici dell'attività fisica sul sistema CV e insegnano come l'esercizio e la cessazione del fumo possano rallentare la progressione e diminuire la gravità della malattia.

La valutazione del rischio CV dovrebbe inoltre far parte della routine clinica della pratica reumatologica. I reumatologi dovrebbero riconoscere i pazienti a rischio più elevato ed adattare i loro trattamenti di conseguenza. Un controllo efficace dei tradizionali fattori di rischio CV è essenziale, e l'utilizzo di tecniche di *imaging* come l'ecocardiografia, l'ecografia e l'elettrocardiografia dovrebbe far parte dei controlli di routine. La gestione efficace dell'infiammazione sistemica e una comprensione approfondita dei complicati processi autoimmuni coinvolti nell'ATS, saranno probabilmente necessari per la prevenzione della malattia CV nelle malattie autoimmuni sistemiche. La ricerca futura dovrebbe concentrarsi sullo sviluppo di protocolli di screening efficaci per l'identificazione precoce dei pazienti a rischio più elevato, poiché questi possono migliorare la prognosi di lungo termine intervenendo più rapidamente.

I pazienti in terapia con GC a lungo termine dovrebbero essere valutati per il rischio di frattura e potenzialmente avviati al trattamento per prevenire il GIOP. La maggior parte delle linee guida raccomandano di iniziare immediatamente la terapia anti-osteoporosi per i soggetti in terapia con GC ad alte dosi, con una precedente frattura o ad alto rischio di frattura secondo le categorie specifiche delle linee guida.

Ci auguriamo che un maggior numero di screening e approcci preventivi per alcune malattie reumatiche infiammatorie diventino realtà entro il prossimo decennio.

Bibliografia

1. James SL, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1789e858.
2. Makavos G, Varoudi M, Papangelopoulou K, et al. Echocardiography in autoimmune rheumatic diseases for diagnosis and prognosis of cardiovascular complications. *Medicina* 2020;56:445.
3. Buleu F, Sirbu E, Caraba A, Dragan S. Heart involvement in inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review. *Medicina* 2019;55:249.
4. Martins P, Fonseca JE. How to investigate: pre-clinical rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2019;33:101438.
5. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a metaanalysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010;69:70e81.
6. Chang K, Yang SM, Kim SH, et al. Smoking and rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci* 2014;15:22279e95.
7. Westhoff G, Rau R, Zink A. Rheumatoid arthritis patients who smoke have a higher need for DMARDs and feel worse, but they do not have more joint damage than non-smokers of the same serological group. *Rheumatology* 2008;47:849e54.
8. Glintborg B, Hojgaard P, Lund Hetland M, et al. Impact of tobacco smoking on response to tumour necrosis factor-alpha inhibitor treatment in patients with ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Rheumatology* 2016;55:659e68.
9. Lorig K. Commentary on "Evidence-Based self-management programs for seniors and other with chronic diseases": patient experience-patient health-return on investment. *J Ambul Care Manag* 2017;40:185e8.
10. Dixon WG, Michaud K. Using technology to support clinical care and research in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30:276e81.
11. Wang H, Zhou J, Guo X, et al. Use of glucocorticoids in the management of immunotherapy-related adverse effects. *Thorac Cancer* 2020;11:3047-52.
12. Del Rincón I, Battafarano DF, Restrepo JF, et al. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:264-72.
13. Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitas G. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol* 2015;11:693-704.
14. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Van Zanten JJCSV, et al. Individualised exercise improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;73:748-51.
15. Stamp LK, James MJ, Cleland LG. Diet and rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Semin. Arthritis Rheum* 2005;35: 77-94.
16. Amiche MA, Lévesque LE, Gomes T, et al. Effectiveness of oral bisphosphonates in reducing fracture risk among oral glucocorticoid users: three matched cohort analyses. *J Bone Miner Res* 2018;33:419-29.
17. Raterman HG, Bultink IEM, Lems WF. Current treatments and new developments in the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Drugs* 2019;79: 1065-87.
18. Solomon DH, Katz JN, Jacobs JP, et al. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: rates and predictors of care in an academic rheumatology practice. *Arthritis Rheum* 2002;46:3136-42.
19. Van Sijl AM, Peters MJL, Knol DL, et al. The effect of TNF-alpha blocking therapy on lipid levels in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2011.
20. Listing J, Kekow J, Manger B, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF-alpha inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis* 2015;74:415e21.
21. Giles JT, Sattar N, Gabriel S, et al. Cardiovascular safety of tocilizumab versus etanercept in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2019;72:31-40.

Attività fisica: come, quando e perché

Roberta Buso,¹ Alessia Abenante,² Chiara Nardin,¹ Luca Tonon¹

¹Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Padova, Ospedale Ca' Foncello, ULSS2 Marca Trevignana (TV);

²Medicina Interna, Dipartimento di Medicina, Ospedale di Circolo di Fondazione Macchi, ASST dei Sette laghi, Varese, Italia

Introduzione

L'attività fisica è da tempo riconosciuta come pilastro fondamentale per la salute e il benessere generale dell'organismo e il suo ruolo nella prevenzione delle malattie cardiovascolari è di particolare rilevanza. L'esercizio fisico è uno strumento disponibile a bassi costi, relativamente scevro da eventi avversi e rappresenta una valida strategia di prevenzione cardiovascolare sia primaria che secondaria.¹

In questo capitolo esploreremo in dettaglio i benefici dell'attività fisica, le varie tipologie di esercizio consigliate, i metodi per incoraggiarla e cercheremo di fornire una visione completa del ruolo cruciale che questa svolge nella prevenzione delle patologie cardiovascolari.

Benefici cardiovascolari dell'esercizio fisico

Numerosi studi hanno evidenziato gli effetti benefici dell'attività fisica sulla salute, non solo per il suo ruolo protettivo nei confronti di eventi cardiovascolari, ma anche contro osteoporosi, sarcopenia, depressione, demenza e le più comuni neoplasie (in particolare del colon e della mammella) (Figura 1).²

Il passaggio da uno stile di vita sedentario ad uno lieve o moderatamente attivo produce da solo una riduzione del ri-

schio globale di malattia cardiovascolare maggiore rispetto a quello dato dall'incremento dei volumi e dell'intensità dell'esercizio stesso.²

Pertanto, le ultime linee guida della *World Health Organization* indicano che lo svolgimento di attività fisica, a qualunque intensità, rappresenta il primo e più importante obiettivo da perseguire.

L'esercizio fisico riduce il rischio cardiovascolare attraverso meccanismi pleiotropici quali:³

- il miglioramento della funzione cardiaca tramite un rimodellamento miocardico armonioso senza incrementi della rigidità tissutale;
- la riduzione della pressione arteriosa mediante una migliore modulazione dell'attività del sistema nervoso autonomo ed un miglioramento della funzione endoteliale che si traduce in un rallentamento del *vascular-aging*;
- il miglioramento del profilo lipidico mediante l'aumento del colesterolo HDL (lipoproteine ad alta densità) e la riduzione del colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità);
- l'incremento della sensibilità all'insulina nei tessuti periferici con riduzione dei valori medi di glicemia;
- il calo della massa grassa con controllo del peso corporeo;
- la riduzione dello stress ossidativo e dell'infiammazione;
- il miglioramento della capacità polmonare.

Caratteristiche dell'esercizio fisico

Il volume di attività fisica settimanale consigliato negli adulti sani è compreso tra 150 e 300 minuti di esercizio ad intensità moderata oppure 75-150 minuti ad intensità vigorosa (Tabella 1).^{2,4} È inoltre possibile combinare le intensità di esercizio, tenendo presente che un minuto di attività vigorosa corrisponde a due minuti di attività moderata. Questi volumi di attività fisica, intesi come relazione tra intensità, durata e frequenza dell'allenamento, conferiscono il beneficio maggiore in termini di riduzione del rischio cardiovascolare.³

Entrando nello specifico, l'intensità dell'attività fisica viene espressa in equivalenti metabolici (MET), dove un MET corrisponde al consumo assoluto e relativo di ossigeno rispettivamente di 250 ml/min e di 3.5 ml O₂/kg/min.⁵

Il consumo massimo di ossigeno nell'unità di tempo per contrazione muscolare (VO₂max) è un altro parametro fondamentale nella valutazione dell'attività fisica, della performance salute cardiovascolare e della capacità aerobica. Rappresenta la massima capacità di un individuo di consumare ossigeno durante un esercizio fisico intenso e prolungato e consente di valutare la forma fisica, impostare obiettivi di allenamento e migliorare le prestazioni atletiche. Può essere

Corrispondente: Roberta Buso, Ospedale Ca' Foncello, ULSS2 Marca Trevignana (TV), Italia.
E-mail: roberta.buso@aulss2.veneto.it

Parole chiave: attività fisica, prevenzione cardiovascolare, ipertensione, obesità, diabete mellito.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano di non avere potenziali conflitti di interesse.

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2024

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2024; 12(4):e16

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

misurato direttamente in laboratorio attraverso test cardiopolmonari o stimato mediante test sul campo.⁶

Un altro parametro facilmente rilevabile è la frequenza cardiaca di riserva (HRR), ovvero la differenza tra la frequenza cardiaca massimale e la frequenza cardiaca a riposo. La frequenza cardiaca target per una determinata intensità di esercizio fisico può essere ricavata attraverso la formula di Karvonen:⁷

$$\text{Frequenza cardiaca target} = [\text{intensità di esercizio fisico (\%)} \times \text{HHR}] + \text{frequenza cardiaca a riposo}$$

Sono considerate attività leggere quelle in cui il metabolismo equivalente sia compreso tra 1,6 e 3,0 MET, svolte al 40-55% della frequenza cardiaca massimale (FC max), al 20-40% della frequenza cardiaca di riserva o al 20-40% della VO₂max. Sono attività aerobiche che non causano modifiche nella frequenza respiratoria e hanno un'intensità che può essere sostenuta per almeno 60 minuti. Queste attività si sono dimostrate essere il principale determinante nella variabilità nel dispendio energetico totale giornaliero, poiché costituiscono gran parte delle ore di veglia.⁸

Sono considerate attività di intensità moderata quelle in cui il metabolismo equivalente sia compreso tra 3-6 MET, svolte al 55-70% della FC max, al 40-60% della frequenza cardiaca di riserva o al 40-60% della VO₂max. Sono attività aerobiche che possono essere condotte mantenendo una conversazione in maniera ininterrotta oppure mantenendo l'intensità per 30-60 minuti.

Anche solo 15 minuti di attività fisica quotidiana di tipo moderato sono stati associati ad una riduzione del 14% di tutte le cause di mortalità, confermando quindi il principio secondo cui qualsiasi tipo di attività è sempre migliore dell'inattività. È stato inoltre dimostrato che, per allenamenti di intensità superiore ai quattro MET, ogni MET aggiuntivo corrisponde ad una riduzione del 12-20% della mortalità cardiovascolare.⁹

Infine, l'attività ad intensità vigorosa è definita come l'allenamento nel quale una conversazione non possa essere man-

tenuta in maniera continuativa e la cui intensità può essere sostenuta fino a 30 minuti. Corrisponde ad un equivalente metabolico ≥ 6 MET, al 70-90% della FC max, al 60-85% della HRR o al 60-85% della VO₂max. Poiché l'attività ad intensità vigorosa presenta notevole stress fisiologico per l'organismo, deve essere prescritta solo dopo un adeguato periodo di condizionamento.⁵

Nell'ambito della prevenzione primaria a livello della popolazione generale, solitamente non è necessaria una prescrizione dell'attività fisica. Tuttavia, è raccomandato iniziare l'esercizio con volumi ridotti da aumentare gradualmente in termini di frequenza, intensità e durata nel corso del tempo. I benefici più significativi restano quelli ottenuti seguendo un programma di allenamento specifico, in cui si pongano al centro i determinanti cardine della salute: l'attività aerobica, il rafforzamento muscolare, l'incremento della capacità polmonare e il miglioramento della flessibilità articolare.⁹

In presenza di fattori di rischio cardiovascolari come ipertensione arteriosa, diabete mellito, sovrappeso e obesità, la prescrizione puntuale dell'esercizio fisico da parte di professionisti dedicati deve essere incentivata, al fine di massimizzare gli effetti benefici ad esso correlati e ridurre al minimo il rischio di eventi avversi.

Attività fisica nell'ipertensione arteriosa

Le linee guida della Società Europea dell'Ipertensione arteriosa 2023 raccomandano interventi volti a migliorare lo stile di vita,¹⁰ indipendentemente dai valori pressori e dal trattamento antipertensivo in atto. Uno dei fattori di rischio noti per lo sviluppo di ipertensione arteriosa è la sedentarietà. Lo studio di Liu *et al.*¹¹ del 2017 ha evidenziato che, in prevenzione primaria, i soggetti sedentari hanno un rischio del 6% più elevato di sviluppare ipertensione arteriosa rispetto a coloro che svolgono almeno 150 minuti di attività fisica alla settimana (10 MET/h settimana). Tale proporzione cresce progressivamente all'aumentare dell'attività fisica, fino a raggiungere il 12% e il 33% in che effettuano rispettivamente almeno 20 MET/h e 60 MET/h settimana.¹¹

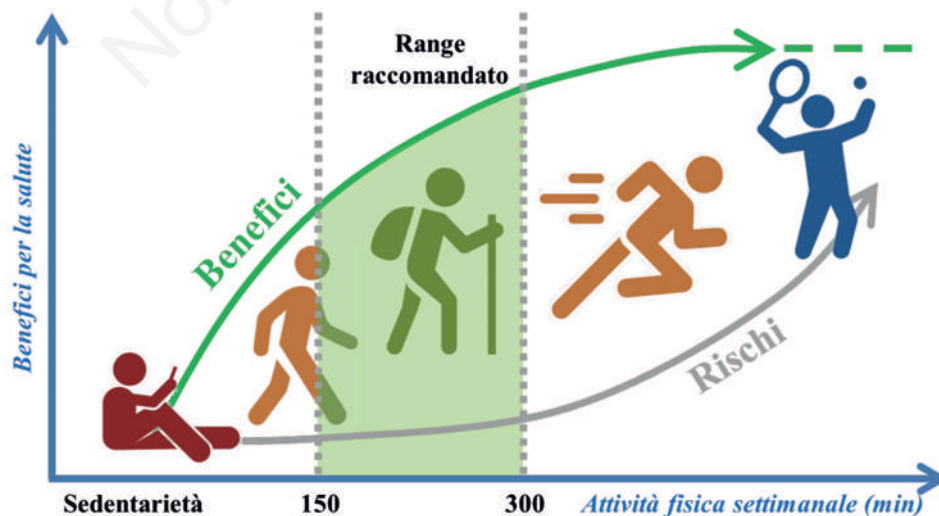


Figura 1. Curva dose risposta attività fisica (modificato da “World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour”, 2020).²

Dal punto di vista fisiopatologico, l'esercizio fisico agisce con modalità differenti e sinergiche che generano importanti benefici. In particolare, provoca una riduzione delle resistenze vascolari periferiche dovuta all'aumento della produzione di ossido nitrico, insieme al miglioramento della funzione endoteliale. Inoltre, ha importanti effetti sul sistema nervoso autonomo, favorendo una maggiore dominanza del sistema nervoso parasimpatico, che induce un rallentamento del ritmo cardiaco e una diminuzione della pressione arteriosa a riposo. Ha poi effetti sul peso e sulla composizione corporea, riducendo sia il carico pressorio su cuore e vasi sanguigni, sia diminuendo stress e ansia, fattori che possono contribuire all'aumento della pressione arteriosa.¹²




Nella maggior parte dei pazienti con valori pressori normali-alti o ipertensione arteriosa di grado 1, l'attività fisica lieve o moderata non richiede prescrizione medica. Tuttavia, è necessario porre attenzione alla risposta pressoria, in quanto alcuni soggetti possono sviluppare reazioni ipertensive eccessive da sforzo. Durante l'allenamento sono considerati sicuri valori <220/105 mmHg.¹³

I soggetti ipertesi di grado 2 o superiore, gli ipertesi non controllati dalla terapia e coloro che presentano segni di danno d'organo conclamato, necessitano in primis di ottimizzare i valori pressori e contestualmente di eseguire una valutazione funzionale finalizzata alla prescrizione dell'esercizio fisico, al fine di evitare eventi imprevedibili.³

In termini di frequenza, va invece favorita l'attività fisica a cadenza quotidiana con sessioni di 30-60 minuti, sia continui che intermittenti, della durata di almeno 10 minuti consecutivi per volta.¹⁴ L'intensità raccomandata è di tipo moderato e aerobico, raggiungendo il 40-60% della VO₂max senza particolari limitazioni riguardo la tipologia di attività, seguendo le preferenze del paziente per migliorare la compliance.¹⁵

In conclusione, l'attività fisica può influenzare la pressione arteriosa attraverso una serie di meccanismi fisiologici, contribuendo così al suo controllo. Incorporare regolarmente l'esercizio fisico nella routine del paziente è un elemento chiave nella gestione dell'ipertensione arteriosa e nella prevenzione delle malattie cardiovascolari.

Tabella 1. Equivalenti metabolici delle attività più comuni, stimati per gli adulti (estratto da "2024 adult compendium").⁴

Attività fisica	MET	Intensità
Dormire	0.9-1.0	Leggera 
Seduto o in posizione sdraiata	1.0	
Camminata leggera (1.5-3 km/h)	2.0-2.5	
Tai chi	2.0-3.0	
Pulizia della casa	2.0-3.0	
Yoga	2.5-3.0	
Giardinaggio	2.5-3.5	
Camminata moderata (3.1-5.5 km/h)	3.0-4.0	
Lavare il pavimento	3.0-4.0	
Ballare salsa o swing	3.0-4.0	
Sollevamento pesi (allenamento leggero)	3.0-5.0	Moderata 
Ciclismo leggero (15-20 km/h)	4.0-6.0	
Camminata veloce (5.6-7 km/h)	4.3-4.5	
Camminare con un carico leggero	5.0	
Sollevamento pesi (allenamento moderato)	5.0-7.0	
Nuoto lento (30-40 m/min)	5.3-5.8	
Falciare il prato	5.5	
Corsa leggera (8 km/h)	6.0	
Cyclette (100 watt)	6.8	
Ciclismo moderato (21-25 km/h)	6.0-8.0	
Nuoto moderato(41-50 m/min)	7.0	Vigorosa 
Sollevamento pesi (allenamento vigoroso)	7.0-10.0	
Nuoto veloce (>50 m/min)	8.0	
Salire le scale	8.0	
Circuito a corpo libero	8.0	
Tennis singolo	8.0	
Vogare (200 watt; 15 km/h)	8.5	
Ciclismo veloce (26-35 km/h)	8.0-10.0	
Corsa moderata (9-11 km/h)	8.3	
Corsa veloce (>12km/h)	9.8-11.0	

MET, equivalente metabolico, esprime l'intensità dell'attività fisica: 1 MET corrisponde ad un consumo assoluto e relativo di ossigeno rispettivamente di 250 ml/min e di 3.5 mlO₂/kg/min.

Attività fisica nel diabete mellito

L'esercizio fisico regolare è un prezioso alleato anche nella prevenzione e nella gestione del diabete mellito, soprattutto di tipo 2 (DM2). I dati disponibili in letteratura suggeriscono, già da molti anni, che l'incidenza di DM2 risulti essere inversamente proporzionale alla quantità di attività fisica praticata, con benefici direttamente proporzionali agli equivalenti metabolici spesi. I soggetti sedentari presentano un rischio di sviluppare DM2 del 50-80% superiore rispetto alla controparte attiva,³ mentre i soggetti attivi in grado di raggiungere un dispendio di almeno 12 MET presentano un'ulteriore riduzione del rischio di malattia del 54% rispetto a quelli con dispendio inferiore ai 6 MET.^{16,17} L'esercizio fisico aerobico esplica il suo ruolo protettivo nei confronti del DM2 attraverso la sovraespressione della proteina glucosetransporter 4 (GLUT4) nei tessuti periferici, con contestuale riduzione della resistenza all'azione dell'insulina, e attraverso la riduzione della componente adiposa viscerale. Inoltre, l'esercizio fisico di resistenza induce adattamenti dell'apparato muscolo-scheletrico in grado di amplificare tali benefici. Il corretto rapporto tra esercizio fisico aerobico e di resistenza resta comunque ad oggi non del tutto chiarito. Ciò che invece pare evidente è che già bassi volumi di esercizio (400 kcal/settimana) permettono un incremento della sensibilità muscolare all'insulina, che permane elevata fino a 48 ore dopo ogni sessione di allenamento.³ In questo contesto, l'esecuzione quotidiana di almeno 30 minuti di attività fisica aerobica moderata, combinata con 15 minuti di esercizio fisico di resistenza nella maggior parte dei giorni della settimana, rappresenta l'approccio ideale nei pazienti diabetici ed ha dimostrato i benefici maggiori sul controllo glicemico. Infine, è bene ricordare che l'esercizio fisico, pur presentando inequivocabili benefici, si associa ad un maggiore rischio di ipoglicemia iatrogena nei pazienti sottoposti a terapia ipoglicemizzante, ed in particolare nei soggetti affetti da DM tipo 1, i quali dovranno intensificare il monitoraggio glicemico in corrispondenza delle sessioni di allenamento.

In caso di ipoglicemia o iperglicemia durante l'allenamento è necessario adottare delle precauzioni per svolgere l'attività fisica. Nei pazienti che non assumono insulina, è consigliato svolgere esercizi ad alta intensità di breve durata. In caso di iperglicemia, invece è raccomandato iniziare con attività leggera e adeguata idratazione.

L'attività fisica migliora il controllo della patologia diabetica attraverso una combinazione di meccanismi che coinvolgono la sensibilità all'insulina, la regolazione della glicemia, il controllo del peso corporeo, la salute cardiovascolare, il metabolismo dei lipidi e il benessere psicologico. Questi benefici rendono l'esercizio fisico una componente fondamentale nella gestione del diabete per cui incentivare i pazienti a svolgere un'attività fisica regolare dovrebbe diventare parte integrante del trattamento della patologia.

Attività fisica nel sovrappeso e obesità

Si definisce obesa una persona con indice di massa corporea maggiore di 30 kg/m² o con una circonferenza vita >94 cm (per gli uomini) e >80 cm (per le donne). Le linee guida europee sull'obesità raccomandano che gli individui obesi si allenino un minimo di 150 min/settimana con esercizio aerobico a intensità moderata, combinato con tre sessioni settimanali di esercizio di resistenza.^{18,19}

Tale intervento mira ad una riduzione della massa grassa

intra-addominale, ad incrementare la massa muscolare, alla riduzione dell'infiammazione cronica, e al miglioramento di tolleranza al glucosio, profilo lipidico e forma fisica. Vi è anche un'influenza positiva sul mantenimento a lungo termine della riduzione del peso, del benessere generale e dell'auto-stima, e della riduzione dell'ansia e della depressione.²⁰

L'effetto dell'esercizio fisico da solo sulla massa grassa è modesto. Secondo una serie di studi clinici randomizzati è necessario un alto volume di allenamento di tipo aerobico, >225 min/settimana, per massimizzare la perdita di massa grassa negli individui obesi.²¹

La necessità di un inquadramento medico-sportivo adeguato dei pazienti obesi prima di avviare l'attività fisica è correlata alle comorbidità spesso associate, quali DM2, ipertensione, dislipidemia, e malattie respiratorie. Inoltre, al fine di evitare lesioni muscolo-scheletriche, risulta opportuno considerare una limitazione degli esercizi di sollevamento pesi ad alto volume a meno di 2 ore al giorno, fino al raggiungimento di una considerevole riduzione del peso corporeo. Oppure, in alternativa, mantenendo un tempo di recupero ottimale di almeno 48 ore tra una sessione e l'altra.²²

Un recente trial randomizzato-controllato condotto negli Stati Uniti ha confrontato l'efficacia nel ridurre il rischio cardiovascolare dell'esercizio fisico di resistenza versus quello aerobico versus quello combinato. Sono stati inclusi 406 pazienti definiti in sovrappeso o obesi, di cui il 94% seguiti fino ad un anno dall'arruolamento. Il profilo di rischio cardiovascolare è risultato migliorato nei gruppi che hanno condotto regolare attività fisica aerobica o combinata. Nello specifico, ad un anno la percentuale di grasso corporeo è diminuita in tutti e tre i gruppi di allenamento, mentre i fattori di rischio individuali, quali pressione arteriosa sistolica, colesterolo LDL e glucosio a digiuno non sono diminuiti in nessuno dei gruppi di esercizio rispetto a quello di controllo.²³

L'attività fisica è un componente essenziale nella gestione dell'obesità. Agisce attraverso numerosi meccanismi fisiologici e psicologici che aiutano a ridurre il peso corporeo, migliorare la composizione corporea e mantenere la salute generale. Promuovere un'attività fisica regolare, adattata alle capacità e preferenze individuali, è fondamentale per affrontare efficacemente l'obesità e migliorare la qualità della vita dei pazienti.

Strategie per promuovere l'attività fisica

Incoraggiare i pazienti a svolgere attività fisica può essere una parte importante della pratica medica preventiva.²

Come fare?

- Educare sui benefici: spiegare i numerosi benefici dell'attività fisica per la salute, inclusi quelli cardiovascolari, metabolici, muscolo-scheletrici e mentali aiuta a comprendere che l'attività fisica non riguarda solo il dimagrimento, ma è essenziale per mantenere una buona salute generale e prevenire le malattie croniche.
- Personalizzare il consiglio: è necessario individualizzare le indicazioni sull'attività fisica in base alle esigenze, alle condizioni di salute e al livello di fitness.
- Impostare obiettivi realistici: iniziare con piccoli passi e aumentare gradualmente la durata e l'intensità dell'attività fisica migliora l'aderenza e la compliance del paziente.
- Fornire risorse e supporto: offrire ai pazienti risorse utili per iniziare o mantenere un programma di attività fisica, come suggerimenti su esercizi specifici, programmi di al-

lenamento, applicazioni per il monitoraggio dell'attività fisica o gruppi di sostegno locali.

- Coinvolgere la famiglia e gli amici: suggerire di coinvolgere familiari, amici o colleghi nelle loro attività fisiche. L'esercizio può essere più divertente e motivante quando condiviso con gli altri, e avere un sistema di supporto può aiutare i pazienti a rimanere impegnati nel lungo termine.
- Promuovere l'integrazione nell'agenda quotidiana: incoraggiare i pazienti a trovare modi per integrare l'attività fisica nella loro vita quotidiana, come camminare o andare in bicicletta al lavoro, fare pause attive durante la giornata lavorativa o partecipare a lezioni di fitness durante il tempo libero.
- Monitorare e riconoscere i progressi: questo può aumentare la motivazione e l'impegno nel mantenere uno stile di vita attivo.
- Ricordare i benefici a lungo termine: rafforza l'importanza di mantenere l'attività fisica nel lungo termine per ottenere benefici duraturi per la salute e prevenire le malattie croniche legate allo stile di vita sedentario.

In sintesi, incoraggiare i pazienti a svolgere attività fisica richiede un approccio personalizzato, educativo e motivante. Con il giusto supporto e le risorse a disposizione, molti pazienti possono adottare e mantenere uno stile di vita attivo che promuove la salute e il benessere generale

Bibliografia

1. Eijsvogels TMH, Molossi S, Lee DC, et al. Exercise at the Extremes: the amount of exercise to reduce cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:316-29.
2. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med* 2020;54:1451-62.
3. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2021;42:17-96.
4. Compendium of physical activities: quantifying physical activity energy expenditure. 2024 Adult Compendium. 2024. Disponibile da: <https://pacompendium.com/adult-compendium/>
5. Vanhees L, Rauch B, Piepoli M, et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular disease (Part III). *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:1333-56.
6. Shephard RJ, Balady GJ. Exercise as cardiovascular therapy. *Circulation* 1999;99:963-972.
7. Myers J, Hadley D, Oswald U, et al. Effects of exercise training on heart rate recovery in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 2007;153:1056-63.
8. Varghese T, Schultz WM, McCue AA, et al. Physical activity in the prevention of coronary heart disease: implications for the clinician. *Heart* 2016;102:904-9.
9. Powell KE, Paluch AE, Blair SN. Physical activity for health: what kind? How much? How intense? On top of what? *Annu Rev Public Health* 2011;32:349-65.
10. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023;41:1 874-2071.
11. Liu X, Zhang D, Liu Y, et al. Dose-response association between physical activity and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Hypertension* 2017;69:813-20.
12. Noone C, Leahy J, Morrissey EC, et al. Comparative efficacy of exercise and anti-hypertensive pharmacological interventions in reducing blood pressure in people with hypertension: a network meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2019;27:247-55.
13. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al. Exercise standards for testing and training. *Circulation* 2013;128: 873-934.
14. MacDonald HV, Johnson BT, Huedo-Medina TB, et al. Dynamic resistance training as stand-alone antihypertensive lifestyle therapy: a meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2016;5.
15. Wen H, Wang L. Reducing effect of aerobic exercise on blood pressure of essential hypertensive patients: a meta-analysis. *Medicine* 2017;96.
16. Zahalka SJ, Abushamat LA, Scalzo RL, et al. The role of exercise in diabetes. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al. (eds.) *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
17. McAuley PA, Blaha MJ, Keteyian SJ, et al. Fitness, fatness, and mortality: the FIT (Henry Ford Exercise Testing) Project. *Am J Med* 2016;129:960-965.e1.
18. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al; Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European guidelines for obesity management in adults. *Obes Facts* 2015;8:402-24.
19. You T, Arsenis NC, Disanzo BL, Lamonte MJ. Effects of exercise training on chronic inflammation in obesity: current evidence and potential mechanisms. *Sports Med* 2013;43:243-56.
20. Keating SE, Johnson NA, Mielke GI, Coombes JS. A systematic review and meta-analysis of interval training versus moderate-intensity continuous training on body adiposity. *Obes Rev* 2017;18:943-64.
21. Almeida SA, Williams KM, Shaffer RA, Brodine SK. Epidemiological patterns of musculoskeletal injuries and physical training. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31: 1176-82.
22. Lisman PJ, De La Motte SJ, Gribbin TC, et al. A systematic review of the association between physical fitness and musculoskeletal injury risk: part 1 - Cardiorespiratory endurance. *J Strength Cond Res* 2017;31:1744-57.
23. Lee DC, Brellenthin AG, Lanningham-Foster LM, et al. Aerobic, resistance, or combined exercise training and cardiovascular risk profile in overweight or obese adults: the CardioRACE trial. *Eur Heart J* 2024;45:1127-42.

Malattie infettive, scenari antichi, nuove emergenze: la vaccinazione nella popolazione generale e nel paziente complesso

Eleonora Pistella,¹ Marta Nardi²

¹Unità Operativa Complessa di Medicina Interna, Ospedale Sandro Pertini, Roma; ²Struttura Complessa di Medicina Interna, Presidio Ospedaliero di Palmanova-Latisana-Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Italia

Introduzione

Le malattie infettive ci accompagnano fin dalla preistoria e costituiscono ancora uno dei principali problemi di salute pubblica. Nel XX secolo, in Italia, così come negli altri Paesi industrializzati, si è verificato un sostanziale aumento dell'aspettativa di vita a cui ha contribuito la netta riduzione della mortalità per malattie infettive. Per dare un metro di misura basti pensare che negli Stati Uniti la mortalità per malattie infettive è passata da 797 morti per 100.000 abitanti nel 1900 a 36 morti per 100.000 abitanti nel 1980. Questo calo si è riflesso in una netta riduzione della mortalità infantile: negli Stati Uniti, mentre nel 1900 il 30.4% di tutte le morti si verificavano in bambini al di sotto dei 5 anni di età, nel 1997 questa percentuale era solo dell'1.4%.¹⁻³ Le vaccinazioni pediatriche hanno rivestito un ruolo chiave nell'ottenimento di questo straordinario risultato. Tuttavia, i successi ottenuti finora non vanno dati per scontati, come ci ricorda il periodico emergere di pandemie. La pandemia da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), riconosciuto per la prima volta nel 1981, ha subito una svolta grazie allo sviluppo di terapie antivirali mirate. La pandemia da SARS-CoV-2, esplosa nel 2020 e di cui tutti ricordiamo vividamente le conseguenze, ha

subito una battuta di arresto in termini di mortalità grazie allo sviluppo di vaccini efficaci nel prevenire le forme gravi della malattia. Un'analisi dell'Istituto Superiore di Sanità ha stimato che tra il gennaio 2021 e il gennaio 2022 la vaccinazione anti-SARS-CoV-2 abbia evitato in Italia circa 8 milioni di casi, oltre 500.000 ricoveri e circa 150.000 decessi.⁴ Nonostante le vaccinazioni rappresentino il più efficace mezzo di prevenzione delle malattie infettive, negli ultimi anni si è sviluppato un crescente atteggiamento di esitazione vaccinale che ha portato a una riduzione dei tassi di vaccinazione e a conseguenti dati allarmanti come, per esempio, un sensibile aumento dei casi di morbillo in tutto il mondo. Ricordiamo che la soglia di copertura vaccinale raccomandata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità è del 95%.⁵ Se l'obbligatorietà di alcuni vaccini in età pediatrica in Italia ha consentito di mantenere tassi di vaccinazione discreti, i dati relativi all'adesione alle vaccinazioni facoltative in età pediatrica e a quelle indicate in età adulta è sconcertante (Tabella 1).

La vaccinazione dei pazienti anziani, a causa della loro maggior vulnerabilità alle infezioni, è un obiettivo di salute pubblica prioritario e va incentivata. I medici di medicina generale e i medici internisti possono svolgere un ruolo chiave nell'aumentare l'adesione dei loro pazienti alle campagne vaccinali. È importante ricordare ai pazienti i benefici della vaccinazione, che si esplicano nella protezione dell'individuo vaccinato in primis ma anche nella protezione della collettività attraverso l'immunità di gregge. In questo senso la vaccinazione assume un valore importante dal punto di vista etico e sociale.⁶

Corrispondente: Eleonora Pistella, UOC Medicina Interna, Ospedale Sandro Pertini, Roma, Italia.
E-mail: eleonora.pistella@aslroma2.it

Parole chiave: malattie infettive; infezioni; vaccinazione.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano di non avere potenziali conflitti di interesse.

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2024

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2024; 12(4):e17

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

L'offerta vaccinale in Italia

Il 3 agosto 2023, la Conferenza Stato-Regioni ha approvato il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNRV) 2023-2025. L'obiettivo generale del PNRV è armonizzare le strategie vaccinali in atto nel Paese al fine di garantire a tutta la popolazione un'offerta vaccinale uniforme. Gli obiettivi del documento sono: mantenere lo status polio-free; raggiungere l'eliminazione di morbillo e rosolia; rafforzare la prevenzione del cancro della cervice uterina e delle altre malattie HPV correlate; raggiungere e mantenere le coperture vaccinali target; promuovere interventi vaccinali nei gruppi di popolazione ad alto rischio per patologia; ridurre le disuguaglianze e prevedere azioni per i gruppi di popolazione difficilmente raggiungibili e/o con bassa copertura vaccinale; completare l'informatizzazione delle anagrafi vaccinali regionali e mettere a regime l'anagrafe vaccinale nazionale; migliorare la sorveglianza delle malattie prevenibili da vaccino; rafforzare

la comunicazione in campo vaccinale; promuovere nei professionisti sanitari la cultura delle vaccinazioni e la formazione in vaccinologia.⁶

Unitariamente al PNRV la Conferenza Stato-Regioni ha approvato il Calendario vaccinale, predisposto come documento distinto per renderlo facilmente aggiornabile in base ai

futuri scenari epidemiologici e alle innovazioni in campo biomedico. Questo documento illustra sia l'offerta vaccinale prevista per fascia di età sia quella raccomandata per particolari categorie a rischio.⁷ Di seguito riportiamo le indicazioni relative alla popolazione adulta suddivise per fascia di età e categoria di rischio (Tabella 2).

Tabella 1. Tassi di copertura vaccinale in Italia. Aggiornamento 2022.

Vaccino	Tasso di copertura vaccinale (%)
Esavalente: anti-poliomielitica, anti-difterica, anti-tetanica, anti-epatite B, anti-pertosse, anti-Haemophilus influenzae tipo b (a 24 mesi) – vaccinazione obbligatoria	94
MPRV: anti-morbillo, anti-parotite, anti-rosolia, anti-varicella (a 24 mesi) – vaccinazione obbligatoria	93
Anti-pneumococco coniugato (a 24 mesi)	91
Anti-meningococco C (a 24 mesi)	73
Anti-influenzale (in soggetti di età ≥65 anni)	57

Fonte: www.epicentro.iss.it

Tabella 2. Calendario vaccinale relativo alla popolazione adulta suddiviso per fascia di età e categoria di rischio.

Adulti tra i 18 e i 59 anni

Vaccinazioni anti-difterite, tetano, pertosse: richiamo decennale.

Vaccinazione anti-morbillo, parotite, rosolia: per tutti i soggetti che non siano stati vaccinati con due dosi.

Adulti di età ≥60 anni

Vaccinazione antinfluenzale: annuale, a partire dai 60 anni.

Vaccinazione anti-pneumococcica: da offrire prioritariamente alla corte dei 65enni.

Vaccinazione anti-Herpes Zoster: annuale, da offrire alla corte dei 65enni.

Donne in età fertile

Vaccinazione anti-morbillo, parotite, rosolia, varicella: per patologie a elevato rischio di complicanze per il nascituro in caso di infezione contratta durante la gravidanza; vaccini vivi attenuati, controindicati in gravidanza.

Donne in gravidanza

Vaccinazioni anti-difterite, tetano, pertosse: da effettuare a ogni gravidanza tra la 27ª e la 36ª settimana di gestazione (idealmente alla 28ª settimana) per consentire il passaggio transplacentare degli anticorpi, che proteggeranno il nascituro in particolare contro la pertosse.

Vaccinazione antinfluenzale (se gestazione in corso di stagione influenzale): in qualsiasi trimestre; l'influenza aumenta il rischio di ospedalizzazione, prematurità, basso peso alla nascita e interruzione di gravidanza.

Persone a rischio per patologia

Vaccinazione anti-epatite A: soggetti affetti da epatopatia, pazienti con coagulopatie tali da richiedere terapia a lungo termine con emoderivati.

Vaccinazione anti-epatite B: tutti gli adulti non precedentemente vaccinati e appartenenti alle seguenti categorie a rischio: diabetici, emodializzati e uremici cronici di cui si prevede l'ingresso in dialisi, pazienti politrasfusi ed emofiliaci, soggetti affetti da epatopatia cronica in particolare se correlata ad infezione da epatite C, soggetti affetti da lesioni eczematose croniche o psoriasiche della cute delle mani, soggetti con infezione da HIV, soggetti istituzionalizzati in centri per persone con disabilità fisiche e mentali, tossicodipendenti (uso di sostanze per via endovenosa), soggetti candidati a trapianto di organo solido, conviventi e contatti di soggetti positivi ad antigene di superficie dell'epatite B.

Vaccinazione anti-Heamophilus influenzae tipo B: soggetti affetti da anemia a cellule falciformi, asplenia anatomica o funzionale e candidati alla splenectomia, deficit del complemento, immunodeficienze congenite o acquisite, portatori di impianto cocleare, soggetti riceventi trapianto di midollo o in attesa di trapianto di organo solido, soggetti sottoposti a chemioterapia o radioterapia neoplasie maligne.

Vaccinazione antinfluenzale: soggetti affetti da malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio, malattie dell'apparato cardio-circolatorio, diabete mellito e altre malattie metaboliche (inclusi gli obesi), insufficienza renale/surrenale cronica, malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie, tumori e in corso di trattamento chemioterapico, malattie congenite o acquisite che comportino carente produzione di anticorpi, immunosoppressione indotta da farmaci o da HIV, malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinale, patologie per le quali sono programmati importanti interventi chirurgici, patologie associate a un aumentato rischio di aspirazione delle secrezioni respiratorie (ad es. malattie neuromuscolari), epatopatie croniche; familiari e contatti di soggetti ad alto rischio di complicanze (indipendentemente dal fatto che il soggetto a rischio sia stato o meno vaccinato).

Vaccini antimeningococcici ACWY e B: soggetti affetti da diabete mellito di tipo 1, difetti dei *Toll-like receptors* di tipo 4, emoglobinopatie quali talassemia e anemia falciforme, epatopatie croniche gravi, immunodepressione congenita o acquisita (in particolare in caso di trapianto d'organo, terapia antineoplastica o terapia sistemica corticosteroidica ad alte dosi), insufficienza renale/surrenalica cronica, perdite di liquido cerebrospinale da traumi o intervento, asplenia funzionale o anatomica, difetti congeniti e acquisiti del complemento, infezione da HIV, portatori di impianto cocleare; soggetti conviventi con soggetti affetti dalle patologie sopraelencate. Vaccinazione anti-morbillo, parotite, rosolia: in assenza di evidenze di immunità in soggetti affetti da alcolismo cronico, asplenia anatomica o funzionale e candidati alla splenectomia, deficienza dei fattori terminali del complemento, diabete mellito, immunodepressione con conta dei linfociti T CD4+ ≥ 200/mL, infezioni da HIV con conta dei linfociti T CD4+ ≥ 200/mL, insufficienza renale/surrenalica cronica, malattie epatiche croniche gravi, malattie polmonari croniche, soggetti riceventi fattori della coagulazione concentrati; soggetti conviventi con soggetti affetti dalle patologie sopraelencate.

Continua nella pagina seguente

Tabella 2. Segue dalla pagina precedente

Vaccinazione anti-pneumococco: soggetti affetti da alcolismo cronico, asplenia anatomica o funzionale e candidati alla splenectomia, cardio/pneumo/epatopatie croniche, diabete mellito, emoglobinopatie quali anemia falciforme e talassemia, epatopatie croniche, immunodeficienze congenite o acquisite, infezione da HIV, insufficienza renale/surrenalica cronica, sindrome nefrosica, malattie polmonari croniche, neoplasie diffuse, patologie onco-ematologiche (leucemie, linfomi e mieloma multiplo), portatori di impianto cocleare, soggetti con perdite liquorali da traumi o intervento, difetti congeniti e acquisiti del complemento.

Vaccinazione anti-varicella: soggetti suscettibili (in base al ricordo anamnestico) affetti da alcolismo cronico, asplenia anatomica o funzionale e candidati alla splenectomia, deficienza terminale del complemento, diabete mellito, epatopatie croniche, infezione da HIV senza segni di immunodeficienza e con una proporzione di CD4 \geq 200/mL, insufficienza renale/surrenalica cronica, leucemia linfatica acuta in remissione (a distanza di almeno tre mesi dal termine dell'ultimo ciclo di chemioterapia e con parametri immunologici compatibili), malattie neoplastiche in remissione (ad almeno tre mesi di distanza dall'ultima chemioterapia e dopo valutazione della ricostituzione immunitaria), malattie polmonari croniche, soggetti affetti da patologie del motoneurone, soggetti destinati a terapia immunosoppressiva, soggetti in attesa di trapianto d'organo, soggetti riceventi fattori della coagulazione concentrati; soggetti suscettibili conviventi con soggetti affetti dalle patologie sopraelencate; soggetti suscettibili con persone affette da immunodepressione severa in quanto per essi non è raccomandata la somministrazione di vaccini vivi attenuati.

Vaccinazione anti-Herpes Zoster: soggetti affetti da diabete mellito, patologia cardiovascolare (esclusa l'ipertensione isolata), broncopneumopatia cronica ostruttiva e asma bronchiale; inoltre, purché venga utilizzato il vaccino ricombinante adiuvato, soggetti affetti da immunodeficienza congenita/acquisita o destinati a terapia immunosoppressiva, insufficienza renale cronica e in dialisi, recidive o forme particolarmente gravi di Herpes Zoster.

Vaccinazione papilloma virus umano: donne che sono state trattate per lesioni di tipo CIN2+ o di grado superiore (fino ad un massimo di tre anni dal trattamento stesso), soggetti con infezione da HIV.

Persone a rischio per esposizione professionale

Vaccinazione anti-epatite A: soggetti che lavorano a contatto con primati infettati da epatite A, lavorano con epatite A in strutture laboratoristiche, lavorano alla raccolta e allo smaltimento dei rifiuti solidi e dei liquami.

Vaccinazione anti-epatite B: operatori sanitari, addetti ai servizi cimiteriali e funebri, addetti al lavaggio di materiali potenzialmente infetti, addetti al soccorso e al trasporto di infortunati e infermi, addetti alla raccolta e smaltimento rifiuti, lavoratori incaricati della gestione dell'emergenza e del pronto soccorso aziendale, personale addetto alla lavorazione degli emoderivati, personale delle forze dell'ordine, personale di assistenza in centri di recupero per tossicodipendenti, personale di istituti che ospitano persone con disabilità fisiche e mentali, personale religioso che svolge attività nell'ambito dell'assistenza sanitaria, persone che si rechino per motivi di lavoro in aree geografiche ad alta endemia di epatite B, tatuatori e *body piercers*, personale dei centri estetici, manicure e pedicure.

Vaccinazione antiinfluenzale: operatori sanitari, forze dell'ordine, personale a contatto con animali che potrebbero costituire fonte di infezione da virus influenzali non umani (allevatori, addetti al trasporto di animali vivi, macellatori, veterinari).

Vaccinazione anti-meningoencefalite da zecca: lavoratori in aree endemiche e in zone rurali e boschive.

Vaccinazione anti-morbillo, parotite, rosolia: operatori sanitari e operatori scolastici suscettibili.

Vaccinazione anti-pertosse: operatori scolastici degli asili nido, gli operatori sanitari e gli operatori sociosanitari con particolare riferimento a quelli coinvolti nell'assistenza alla donna in gravidanza e al neonato, tutte le altre figure che accudiscono il neonato.

Vaccinazione anti-rabbia: lavoratori a continuo rischio di esposizione al virus della rabbia per contatto con animali potenzialmente affetti.

Vaccinazione antitubercolare: operatori sanitari ad alto rischio di esposizione a ceppi di bacilli tubercolari multi-farmaco-resistenti, oppure che operino in ambienti ad alto rischio e non possano in caso di cuticonversione essere sottoposti a terapia preventiva per controindicazioni cliniche all'uso di farmaci specifici.

Vaccinazione anti-varicella: operatori sanitari e operatori scolastici suscettibili, soggetti suscettibili che assistono persone immunodepresse.

Persone a rischio per determinati comportamenti o condizioni

Vaccino anti-epatite A: residenti in aree geografiche ad elevata endemia, tossicodipendenti, uomini che fanno sesso con uomini, soggetti a rischio per soggiorni in aree particolarmente endemiche.

Vaccino anti-epatite B: detenuti, donatori di sangue appartenenti a gruppi sanguigni rari, soggetti dediti alla prostituzione, tossicodipendenti, rapporti sessuali a rischio, uomini che fanno sesso con uomini, vittime di punture accidentali con aghi potenzialmente infetti (post-esposizione), migranti di recente arrivo con storia vaccinale incerta o assente con screening epatite B negativo.

Vaccino anti-difterite, tetano, pertosse: conviventi di neonati, migranti di recente arrivo con storia vaccinale incerta o assente.

Vaccino anti-papilloma virus umano: uomini che fanno sesso con uomini.

Vaccinazione anti-meningoencefalite da zecca: residenti in determinate aree rurali a rischio.

Vaccinazione anti-morbillo, parotite, rosolia: migranti di recente arrivo con storia vaccinale incerta o assente.

Vaccino antipoliomielite: migranti di recente arrivo con storia vaccinale incerta o assente.

Vaccinazione anti-varicella: soggetti suscettibili in caso di contatto stretto con uno caso (entro 5 giorni dall'esposizione).

Viaggiatori internazionali

Vaccinazioni contro patologie specifiche (es. colera, encefalite giapponese, encefalite da zecche, epatite A, febbre gialla, febbre tifoide, meningite meningococcica, poliomielite, rabbia e dengue) a seconda della meta e del tipo di viaggio, del periodo di permanenza e delle condizioni personali.

Fonte: Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2023-2025.⁷

A questa offerta vaccinale si è aggiunta a partire dal dicembre 2020 la vaccinazione anti COVID-19, che ha l'obiettivo di prevenire le forme gravi di malattia con conseguenze riduzione di ricoveri e mortalità. Alla luce della continua evoluzione del virus SARS-CoV-2, i vaccini originali sono stati progressivamente adattati alle varianti circolanti.⁸ Nella stagione autunnale e invernale 2023-2024 sono state somministrate le formulazioni monovalenti aggiornate alla variante Omicron XBB.1.5, raccomandate e offerte gratuitamente ai

seguenti gruppi di persone: persone di età pari o superiore a 60 anni; ospiti delle strutture per lungodegenti; donne in qualsiasi trimestre della gravidanza o nel periodo *post partum*, comprese le donne in allattamento; operatori sanitari e socio-sanitari, anche in formazione; persone dai 6 mesi ai 59 anni di età affette da patologie o con condizioni che aumentano il rischio di COVID-19 grave (malattie croniche dell'apparato respiratorio, malattie dell'apparato cardiocircolatorio esclusa ipertensione arteriosa isolata, malattie cerebrovascolari, dia-

bete mellito o altre endocrinopatie severe, malattie neurologiche, obesità, dialisi o insufficienza renale cronica, malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie, patologia oncologica o onco-ematologica in trattamento con farmaci immunosoppressivi omielosoppressivi/in attesa di trattamento/a meno di 6 mesi dalla sospensione delle cure, trapianto di organo solido in terapia immunosoppressiva, trapianto di cellule staminali ematopoietiche entro 2 anni dal trapianto/in terapia immunosoppressiva per malattia del trapianto contro l'ospite cronica, attesa di trapianto d'organo, terapie a base di cellule CAR-T, immunodeficienze primitive o secondarie a trattamento farmacologico, asplenia anatomica o funzionale o soggetti con indicazione a splenectomia in elezione, infezione da HIV con AIDS o conta dei linfociti T CD4+ <200 cellule/ μ l o sulla base di giudizio clinico, malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinali, sindrome di Down, cirrosi epatica o epatopatia cronica grave, disabili gravi ai sensi della legge 104/1992 art. 3 comma 3; familiari, conviventi e *caregiver* di persone con gravi fragilità.⁹⁻¹¹ Il richiamo ha di norma una valenza di 12 mesi è raccomandata a distanza di 6 mesi dall'ultima dose di vaccino anti COVID-19 ricevuta o dall'ultima infezione.

Significato delle vaccinazioni offerte

L'offerta vaccinale nella popolazione adulta è ricca e mira a obiettivi diversi a seconda del gruppo di soggetti considerati. Nei giovani adulti l'obiettivo è promuovere un'adeguata copertura vaccinale nella popolazione generale che possa garantire l'immunità di gregge. Nelle donne in età fertile l'obiettivo è proteggere l'eventuale nascituro da patologie che potrebbero comportare complicanze gravi se contratte in gravidanza. Nelle donne in gravidanza gli obiettivi sono conferire protezione al nascituro nei confronti della pertosse e prevenire potenziali complicanze dell'influenza.

Negli adulti anziani, fragili perché più suscettibile alle infezioni e al contempo meno responsivi ai vaccini dal punto di vista della risposta anticorpale,¹² l'obiettivo è proteggere i soggetti dalle forme gravi delle patologie con particolare riferimento a influenza, infezione da Pneumococco, Herpes Zoster e COVID-19. Nei gruppi di persone a rischio per patologia, che vanno prioritariamente individuati per poter offrire tutte le vaccinazioni raccomandate, l'obiettivo è proteggere i soggetti dalle infezioni che con più probabilità potrebbero riguardarli a causa della fragilità legata alla patologia di base. Tra i gruppi di persone a rischio per esposizione professionale vanno considerati in primis gli operatori sanitari, per i quali la vaccinazione va correttamente percepita come diritto ma anche come dovere etico nei confronti dei pazienti fragili che quotidianamente assistono. Non da ultimo vanno considerate le persone a rischio per determinati comportamenti o condizioni, con particolare attenzione ai migranti di recente arrivo con storia vaccinale incerta o assente, ai quali è fondamentale garantire l'accesso alle vaccinazioni obbligatorie anche per tutelare l'immunità di gregge.

Vaccinazioni nell'anziano fragile

Particolare rilevanza, per soggetti anziani e fragili, è rivestita dalla Vaccinazione antiinfluenzale, dalla Vaccinazione antipneumococcica e dalla Vaccinazione anti Herpes

zoster, che prevencono infezioni virali e batteriche di notevole peso epidemiologico, prognostico e di grande impatto sulla qualità della vita.

Vaccino anti influenzale

Si stima che i casi di influenza clinicamente rilevanti nel mondo si aggirino tra i 3-5 milioni/anno, con un numero di morti compreso tra 291.000-645.000 all'anno. La mortalità media annuale aumenta con l'età, con 0.1-6.4 casi per 100.000 in <65 anni; 2.9-44.0 casi per 100.000 in pazienti 65-74anni; 17.9-223.5 per 100.000 in \geq 75anni.¹⁵ La mortalità non è connessa solo alla causa infettiva virale, ma frequentemente a sovrainfezioni polmoniti batteriche, riacutizzazioni bronchiali, nonché ad accidenti cerebrovascolari e cardiovascolari (ictus ischemici, infarto miocardico) o a riacutizzazione della patologia di base in pazienti co-morbidi il cui rischio aumenta esponenzialmente in corso di influenza.¹⁶

La vaccinazione riveste un ruolo fondamentale nella prevenzione della mortalità, delle complicanze, della saturazione delle risorse sanitarie; porta inoltre ad una riduzione del consumo di terapia antibiotica connessa alla epidemia influenzale, spesso inappropriata, con importanti risvolti di *antimicrobial stewardship* e prevenzione della antibiotico resistenza.¹⁷

Le vaccinazioni, in soggetti anziani, fragili e immunodepressi, non sempre evocano una risposta immunitaria congrua e protettiva; è per tale motivo che sono state proposte strategie per amplificare tale risposta; in particolare per gli anziani è previsto l'uso di vaccino inattivato quadrivalente adiuvato.

In alternativa, diffuso dal 2020 in Italia, è disponibile un vaccino quadrivalente inattivato ad alte dosi, ove la concentrazione delle emoagglutinine HA (antigeni immunogeni) è quattro volte maggiore rispetto al vaccino *standard dose*. Studi sperimentali sulla immunogenicità hanno confermato una maggiore efficacia del vaccino ad alte dosi rispetto al vaccino inattivato standard, confrontando il titolo degli anticorpi specifici. Studi clinici sulla efficacia nella prevenzione di influenza e delle complicanze hanno confermato una maggiore protezione verso l'infezione influenzale, verso le complicanze, l'ospedalizzazione, la mortalità; tale efficacia sembra rilevata anche in pazienti affetti da neoplasia, malattie autoimmunitarie, HIV, trapiantati.¹⁸⁻²⁰

Poiché la protezione delle categorie a rischio può essere subottimale sia per la ridotta risposta immunogena evocata sia per il mismatch tra ceppi vaccinali e ceppi virali effettivamente circolanti (fenomeno dell'*antigenic drift* e *antigenic shift*) (Tabella 3),²¹ è fondamentale una prevenzione "ambientale", secondo la lezione appresa dal COVID, uno stile di vita prudente soprattutto nei mesi più a rischio (mascherina, evitare luoghi chiusi ed affollati) oltre alla vaccinazione dei contatti/*caregivers*.

Vaccino antipneumococcico

Lo spettro della patologia pneumococcica spazia dalla polmonite pneumococcica alla malattia pneumococcica invasiva con sepsi e /o meningiti, con elevata mortalità (10-20%), alto tasso di ricoveri, complicanze, relinquiati.

La malattia pneumococcica invasiva in Italia investe 1744 casi/100.000 nella popolazione sana; 6,24 casi /100.000 in pazienti di età <1 anno; 4,39 casi/100.000 in pa-

zienti >65 anni.²² I vaccini antipneumococcici si sono dimostrati efficaci nel ridurre mortalità e morbidità. Nonostante questo, la copertura vaccinale dei soggetti fragili è assai limitata nel mondo ed in Italia, ove il totale cumulativo non supera il 24-30% della popolazione candidata.²³ Oltre alla età, i fattori di rischio per infezione pneumococcica sono esposti nella Tabella 2.

Sono disponibili due tipologie di vaccino: un vaccino pneumococcico polisaccaridico (PPSV23) che include 23 antigeni polisaccaridici capsulari purificati; un vaccino coniugato pneumococcico (PCV) contenente antigeni polisaccaridici capsulari legati covalentemente a una proteina immunogena non tossica.

Nella popolazione pediatrica può essere impiegato unicamente il PCV; nell'adulto la somministrazione è complementare, prediligendo prima la somministrazione del vaccino coniugato, seguito a distanza di un anno (tempo minimo : 8 settimane) dal PPSV23.

Il vaccino coniugato, a differenza del polisaccaridico, è in grado di evocare anche una immunità mucosale prevenendo la colonizzazione nasale di *Streptococcus pneumoniae* fornendo una protezione indiretta anche ai non vaccinati (immunità di gregge); in particolare, con la vaccinazione dei bambini la trasmissione di pneumococco si riduce anche negli adulti e soprattutto negli anziani.²⁴

Il vaccino coniugato produce uno *shift* dei sierotipi pneumococcici, con la sparizione dei sierotipi contenuti nei vaccini ma l'avvento di nuovi sierotipi emergenti ad occupare la nicchia ecologica vacante (*replacement strains*) (Tabella 4).

Al vaccino coniugato 13-valente (Prevenar 13®) si sono aggiunti, e si stanno sostituendo, negli ultimi anni, il vaccino coniugato 20-valente (Apexxar®), utilizzabile a partire dai 18 anni di età; Il vaccino coniugato 15-valente (Vaxneuvance®) utilizzabile per le persone a partire dai 2 anni di età.

Vaccino anti Herpes Zoster

Il 90% della popolazione con età superiore ai 65 anni è stata infettata dal virus della Varicella Zoster ed un soggetto su 3 svilupperà una infezione da Zoster clinicamente manifesta. Negli Stati Uniti sono colpiti circa 1.2 milioni di individui/anno, con una sostanziale morbidità.

In Europa si stimano circa 1,7 milioni di casi/anno. L'incidenza di infezione da Zoster, nonché la percentuale di casi complicati, con nevralgia post erpetica, e il numero di ospedalizzazioni aumenta significativamente con l'età.^{25,26}

Come per l'influenza, i pazienti con infezione da Herpes Zoster (HZ) con età >50 anni sono ad aumentato rischio di complicanze cardiovascolari e cerebrovascolari.

Il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019 ha introdotto nel calendario vaccinale la vaccinazione anti-HZ per la coorte dei 65enni e per i soggetti a partire dai 50 anni di età con presenza di patologie quali diabete mellito, patologia cardiovascolare e broncopneumopatia cronica ostruttiva, o candidati al trattamento con terapia immunosoppressiva fattori che aumentano il rischio di sviluppare HZ o ne aggravano il quadro sintomatologico. Sinora era disponibile in Italia un vaccino vivo attenuato, in grado di ridurre di circa il 65 per cento i casi di nevralgia post erpetica e circa il 50 per cento di tutti i casi clinici di HZ. L'efficacia decresce con l'età, passando dal 70 per cento nei cinquantenni al 41 per cento nei settantenni.²⁷

Dal 2017, negli Stati Uniti e 2018, in Italia, è stato invece introdotto un vaccino ricombinante adiuvato, la cui efficacia, valutata in persone vaccinate con due dosi a distanza di 2 mesi, è invece pari al 97% nei cinquantenni e del 91% nelle persone ultrasessantenni. Tra i vantaggi anche la possibilità di impiego in soggetti precedentemente vaccinati con il vaccino vivo attenuato, di co-somministrazione con alcuni altri vac-

Tabella 3. Mismatch tra ceppi vaccinali e ceppi circolanti durante l'epidemia influenzale.

Antigenic drift

“Deriva antigenica”: cambiamenti antigenici minori nel pattern antigenico virale, che rendono necessari aggiornamenti nei vaccini. Legata alla elevata percentuale di errore della RNA polimerasi RNA dipendente che causa mutazioni (delezioni, inserzioni, sostituzioni amminoacidiche) che modificano il pattern antigenico, gli epitopi virali riconosciuti dal sistema immunitario.

Antigenic shift

“Cambiamento antigenico significativo e improvviso” Riassortimento di segmenti di RNA spesso tra ceppi virali diversi, ricombinazione del genoma di ceppi distinti che co-infettano l'ospite (spesso infezioni zoonotiche).

Il nuovo sottotipo virale selezionato può attuare il salto di specie e infettare l'uomo, se in grado di legarsi con acido sialico.

Qualora in grado di sostenere la trasmissione interumana, può causare una pandemia, in quanto non riconosciuto dalla immunità dell'ospite *naive*.

Tabella 4. Confronto tra vaccino polisaccaridico e vaccino coniugato antipneumococcico.

	PPSV	PCV
Stimola Ab nei bambini	NO	SI
Stimola Ab in adulti in buone condizioni	SI	SI
Stimola Ab in immunocompromessi	+/-	+/-
Stimola Ab duraturi	+/-	+/-
Stimola immunità mucosale	NO	SI
Determina un “effetto gregge” (protezione secondaria a soggetti non vaccinati)	NO	SI
L'uso è associato al fenomeno del <i>replacement strains</i>	NO	SI

PPSV, vaccino pneumococcico polisaccaridico; PCV, vaccino coniugato pneumococcico; Ab, anticorpi.

Tabella 5. Valutazione vaccino ricombinante in persone vaccinate con due dosi a distanza di 2 mesi.

Vaccino	Efficacia (incidenza HZ)	Effetti collaterali	Durata immunità
Virus vivo attenuato 1 dose sottocute	<p>≥60 anni: riduzione 51% rischio HZ vs. placebo</p> <p>50-60 anni: riduzione del 70% del rischio di HZ vs. placebo</p> <p>≥70 anni: riduzione del 37% del rischio di HZ vs. placebo</p>	<1%	<p>≤7 anni: protezione contro neuralgia post herpetica, 67% in ≥70 anni, dura più a lungo</p>
Ricombinante adiuvato 2 dosi intramuscolari separate da due mesi	<p>≥70 anni: riduzione dell'89% del rischio di HZ vs. placebo</p> <p>≥50 anni: riduzione del 96,2% del rischio di HZ vs. placebo</p>	<p>≥70 anni: 6% vs. 2% (placebo)</p> <p>≥50 anni: 11,4% vs. 2,4% (mialgie)</p>	<p>≥8 anni: protezione contro neuralgia post herpetica, in ≥70 anni è del 90%</p>

Tabella 6. Controindicazioni vere alla vaccinazione.

Controindicazioni	Raccomandazioni
Precedenti reazioni anafilattiche a specifico vaccino/componenti	Evitare impiego dello specifico vaccino per il rischio di ricorrenza
Precedenti reazioni anafilattiche a neomicina /streptomicina	Evitare vaccino per morbillo, varicella, rosolia (MMR) che contiene tracce dei suddetti antibiotici
Adulti immunocompromessi per patologia o per un trattamento	Evitare vaccini con virus vivi attenuati, perché c'è rischio di replicazione virale negli immunodepressi
Contatti o <i>caregivers</i> di pazienti immunocompromessi	Evitare vaccino orale per la polio perché il vaccino può indurre malattia, potenzialmente trasmissibile ad immunocompromessi; Questo rischio non è applicato al vaccino MMR (i ceppi del vaccino non si trasmettono)
Gravidanza	Evitare tutti i vaccini a virus vivo attenuato per rischi potenziali per il feto

MMR, vaccino per morbillo, varicella, rosolia.

cini, la persistenza della protezione per diversi anni e l'efficacia contro la nevralgia post-erpetica (Tabella 5).²⁸⁻³⁰

Criticità

L'efficacia dei vaccini passa necessariamente attraverso l'adesione alle campagne vaccinali, che purtroppo è minata da un ancora diffuso atteggiamento di esitazione vaccinale. Questo atteggiamento è emerso fin dai tempi delle prime vaccinazioni antiavvolose e non sembra regredire nonostante l'accumulo di evidenze scientifiche riguardo all'efficacia e alla sicurezza dei vaccini come mezzo di prevenzione delle malattie infettive. La divulgazione di informazioni attendibili e basate sulle evidenze riguardo ai vaccini diventa quindi un dovere etico necessario a tutelare i traguardi di salute pubblica finora raggiunti (Tabella 6).

Promuovendo inoltre la co-somministrazione di vaccini, negli anziani, è possibile implementarne la diffusione spesso ostacolata da problemi logistici e di spostamento.^{13,14}

Conclusioni

I vaccini, anche alla luce della lezione della pandemia da SARS-CoV-2, si sono trasformati da una materia di competenza per lo più pediatrica ad un caposaldo per la protezione di anziani e fragili. I vaccini riducono mortalità, morbilità e accessi ospedalieri, svolgendo un ruolo di natura economica

e socio-sanitaria cruciali; permettono inoltre un risparmio di terapia antibiotica, parte integrante della lotta alla antibiotico resistenza.

L'evoluzione tecnologica applicata alla vaccinologia ha permesso lo sviluppo di una piattaforma vaccinale ampia, differenziata, ed ancora migliorabile, anche nell'ottica di una medicina di precisione. L'impiego di proteine antigeniche vaccinali ottenuti da DNA ricombinante, i vaccini a DNA ma soprattutto gli ultimi a mRNA, efficaci e sicuri, hanno aperto la strada ad una nuova era della vaccinologia.³¹

Grande lavoro ancora va svolto contro l'inerzia e la esitanza che non appartengono solo alla comunità ma anche alla classe medica ed in generale ad una più ampia ed equa distribuzione dei vaccini a nel mondo

Bibliografia

1. Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. *JAMA* 1999;281:61-6.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Control of Infectious diseases. *Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48: 621-8.
3. Pinner RW, Teutsch SM, Simonsen L, et al. Trends in infectious diseases mortality in the United States *JAMA* 1996;275:189-93.
4. Sacco C, Mateo-Urdiales A, Rota MC, et al. Infezioni da SARS-CoV-2, ricoveri e decessi associati a COVID-19

- direttamente evitati dalla vaccinazione. Italia 27/12/2020 – 31/01/2022. Nota tecnica. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2022. Disponibile da: https://asvis.it/public/asvis2/files/Doc_gruppi_di_lavoro/ISS_Min_Sal_morti_e_contagi_evitati_2020-2022_4_22.pdf
5. World Health Organization. Immunization Agenda 2030: a global strategy to leave no one behind. Disponibile da: <https://www.who.int/publications/m/item/immunization-agenda-2030-a-global-strategy-to-leave-no-one-behind>
 6. Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2023-2025 (PNPV). Conferenza Stato-Regioni il 2 Agosto 2023, Allegato A. Disponibile da: Link?
 7. Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2023-2025 (PNPV), Conferenza Stato-Regioni il 2 Agosto 2023, Allegato B. Disponibile da: Link?
 8. Istituto Superiore di Sanità. I vaccini anti COVID-19. Disponibile da: <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/covid-19>
 9. Circolare del Ministero della Salute n. 25782 del 14 agosto 2023. Indicazioni preliminari per la campagna di vaccinazione autunnale e invernale anti COVID-19.
 10. Circolare del Ministero della Salute n. 30088 del 27 settembre 2023. Indicazioni e raccomandazioni per la campagna di vaccinazione autunnale/invernale 2023/2024 anti COVID-19.
 11. Circolare del Ministero della Salute n. 37743 del 4 dicembre 2023. Integrazione delle indicazioni e raccomandazioni per la campagna di vaccinazione autunnale/invernale 2023/2024 anti COVID-19.
 12. Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine* 2006;24:1159-69.
 13. McClure CC, Cataldi JR, O'Leary ST. Vaccine hesitancy: where we are and where we are going. *Clin Ther* 2017;39:1550-62.
 14. Jill R, Thobile M. Interventions for vaccine hesitancy. *Curr Opin Immunol* 2021;71:89-91.
 15. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, et al; Global Seasonal Influenza Associated Mortality Collaborator Network. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet* 2018; 391:1285-300.
 16. Uyeki TM, Hui DS, Zambon M, et al. Influenza. *Lancet* 2022;400:693-706.
 17. Piano Nazionale prevenzione vaccinale PNPV 2023-2025; 21 Marzo 2023. Disponibile da: <https://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?id=4828&area=vaccinazioni&menu=vuoto>
 18. Pepin S, Nicolas JF, Szymanski H, et al; QHD00011 Study Team. Immunogenicity and safety of a quadrivalent high-dose inactivated influenza vaccine compared with a standard-dose quadrivalent influenza vaccine in healthy people aged 60 years or older: a randomized Phase III trial. *Hum Vaccin Immunother* 2021;17:5475-86.
 19. Diaz Granados CA, Dunning AJ, Robertson CA, et al. Efficacy and immunogenicity of high-dose influenza vaccine in older adults by age, comorbidities, and frailty. *Vaccine* 2015;33:4565-71.
 20. Lee JKH, Lam GKL, Shin T, et al. Efficacy and effectiveness of high-dose influenza vaccine in older adults by age and seasonal characteristics: an updated systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2021;39.
 21. Centers for Disease Control and Prevention. December 2022; National Center for Immunization and Respiratory disease (NCIRD).
 22. Sorveglianza nazionale delle malattie batteriche invasive; Dati 2020-2022 Rapporti ISS Sorveglianza RIS-2/2023.
 23. Martinelli D, Tafuri S, Caputi G, et al. Eight years of active proposal of pneumococcal 23-valent polysaccharide vaccine: survey on coverage rate among elderly and chronic patients. *Am J Infect Control* 2010;38:e8-e15.
 24. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. *Vaccine* 2013;31:3577.
 25. Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, et al. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1341.
 26. Pinchinat S, Cebrián-Cuenca AM, Bricout H, et al. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infect Dis* 2013;13:170.
 27. Istituto Superiore di Sanità. Herpes Zoster. Disponibile da: <https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/h/herpes-zoster#link-approfondimento>
 28. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al; ZOE-50 Study Group. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015;372:2087.
 29. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al; ZOE-70 Study Group. Efficacy of the Herpes Zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med* 2016; 375:1019.
 30. Boutry C, Hastie A, Diez-Domingo J, et al; Zoster-049 Study Group. The adjuvanted recombinant zoster vaccine confers long-term protection against Herpes Zoster: interim results of an extension study of the pivotal phase 3 clinical trials ZOE-50 and ZOE-70. *Clin Infect Dis* 2022;74:1459.
 31. Desmond A, Offit PA. On the shoulders of giants - from Jenner's Cowpox to mRNA Covid Vaccines. *N Engl J Med* 2021;384:1081-3.

Le buone regole di prevenzione FADOI: quando la prevenzione è cura

Ombretta Para,¹ Lorenza Lenzi,² Martina Guadagni,³ Tiziana Ciarambino,⁴ Maria Gabriella Coppola,⁵ Sara Rotunno,⁶ Paola Gnerre⁷

¹Medicina Interna, I Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze; ²Unità Operativa Medicina Interna Rovereto, APSS Trento; ³Unità Operativa Complessa Clinica Medica, Medicina Interna ed Epatologia, AOU “San Giovanni di Dio e Ruggi d’Aragona”, plesso “Ruggi”, Salerno; ⁴Direzione Strategica Aziendale ASL, Caserta; ⁵Unità Operativa Complessa, Medicina d’Urgenza e Pronto Soccorso, Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale San Pio, Benevento; ⁶Medicina Interna e Geriatria, Ospedale San Pietro Fatebenefratelli, Roma; ⁷Medicina Interna 2 PO Levante, Ospedale San Paolo Savona ASL 2 Liguria, Italia

- Riconoscere** la prevenzione primaria, secondaria e terziaria come determinanti della salute. Un approccio assistenziale basato sul team è una strategia efficace per la prevenzione di molte patologie. Il riconoscimento di fattori di rischio modificabili diventa il primo step di cura.
- Raccogliere** l’*empowerment* del paziente per garantire una migliore adesione alla proposta di prevenzione.
- Promuovere** uno stile di vita sano per tutta la vita è importante per prevenire l’obesità, il diabete mellito, l’ipertensione arteriosa, le dislipidemie, la broncopneumopatia cronica ostruttiva, le malattie cardiovascolari, l’insufficienza cardiaca, la fibrillazione atriale e le infezioni.
- Stimare** il rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica per tutti gli adulti di età compresa tra i 40 e i 75 anni che vengono valutati a 10 anni (SCORE 2, ecc.).
- Raccomandare** a tutti una dieta sana che enfatizzi l’assunzione di verdura, frutta, noci, cereali integrali, proteine vegetali o animali magre e pesce e riduca al minimo l’assunzione di grassi, carne rossa e carni rosse lavorate, carboidrati raffinati e bevande zuccherate. Per le persone in sovrappeso e obesità, si raccomanda la consulenza e la restrizione calorica per raggiungere e mantenere la perdita di peso.
- Consigliare** le vaccinazioni anti-influenzale, anti-pneumococcica, anti-Herpes Zoster per le fasce di popolazione adulta fragile e over 65; raccomandare tutte le vaccinazioni del Piano Nazionale Vaccini.
- Praticare** almeno 150 minuti alla settimana di attività fisica cumulativa di intensità moderata o 75 minuti alla settimana di attività fisica di intensità vigorosa.
- Smettere** di fumare a tutte le età.
- Moderare** il consumo di bevande alcoliche.
- Aderire** ai programmi oncologici di screening per fascia di età e profilo di rischio personale.
- Valorizzare** la rete di interazioni tra biologia, aspetti psicosociali e ambiente per migliorare la qualità della vita in un’ottica di genere.¹⁻³

Bibliografia

- Ministero della Salute. Piano di Prevenzione Nazionale 2024. Disponibile da: <https://www.salute.gov.it/portale/prevenzione/homePrevenzione.jsp>
- Linee guida ACC/AHA 2019 sulla prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari: un rapporto della task force dell’American College of Cardiology/American Heart Association sulle linee guida per la pratica clinica. Disponibile da: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000678>
- Ministero della Salute. Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria. Piano Nazionale. Prevenzione Vaccinale PNPV 2020-2025. Disponibile da: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2955_allegato.pdf

Corrispondente: Ombretta Para, Medicina Interna, I Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze, Italia.
E-mail: ombretta.para@gmail.com

Parole chiave: promuovere; raccomandare; consigliare; aderire; valorizzare.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano di non avere potenziali conflitti di interesse.

Nota dell’editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell’editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall’editore.

©Copyright: the Author(s), 2024
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2024; 12(4):e18

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

LINEE GUIDA PER GLI AUTORI

I *Quaderni dell'Italian Journal of Medicine (Quaderni ITJM)*, costituiscono una collana supplementare **solo online** annessa alla rivista *Italian Journal of Medicine* contenente lavori solo in lingua italiana.

I Quaderni ITJM pubblicano:

- Monografie *ad hoc* individuate dal Presidente FADOI, dal Consiglio Direttivo, dal Board Scientifico o dall'Editor in Chief dell'*Italian Journal of Medicine*, in funzione del contesto scientifico-istituzionale attuale.
- Monografie *ad hoc* su temi di particolare rilevanza scientifica a cura della *Commissione FADOI Giovani*.
- Traduzioni in italiano di alcuni lavori pubblicati sui numeri standard dell'*Italian Journal of Medicine*, di particolare interesse per la comunità scientifica.

STESURA DEI LAVORI

I lavori dovranno essere redatti in modo conforme alle linee guida sotto riportate:

- I manoscritti devono essere scritti *interamente* in lingua italiana, su documento di Word, con *carattere* Times New Roman/Arial, *dimensione* 12, *formato* A4, *interlinea doppia* e *margini* 2,54 cm.
Parole totali: max 4000; *Sommario/Abstract*: max 250 parole; *Bibliografia*: min 40 voci; *Tabelle e Figure*: 3/5 totali (le tabelle non devono superare n. 1 pagina del documento in Word).
- La strutturazione del contenuto deve attenersi agli standard internazionali per la *Rassegna (Review)*: i) Abstract riassuntivo dell'intero lavoro; ii) Introduzione al tema trattato; iii) Criteri e strumenti di ricerca (criteri di inclusione/esclusione, banche dati consultate, ...); iv) i successivi paragrafi devono illustrare le più recenti scoperte scientifiche nel settore; v) Conclusioni; vi) Bibliografia.
- La prima pagina deve riportare: i) titolo (in stampatello minuscolo), senza acronimi; ii) nome e cognome per esteso di ciascun autore; iii) affiliazione(i) di ciascun autore, numerate con numeri arabi; iv) eventuali ringraziamenti; v) nome e indirizzo postale completi dell'autore corrispondente, corredati da telefono, fax, e-mail; vi) da 3 a 5 parole chiave, separate da virgola. La seconda pagina può riportare: i) contributi degli autori, *e.g.* informazioni relative a contributi sostanziali delle persone coinvolte nello studio (<http://www.icmje.org/#author>); ii) dichiarazione relativa a potenziali conflitti d'interesse; iii) ulteriori informazioni (*e.g.* fondi, esposizioni durante conferenze...).
- In caso di utilizzo di *tabelle*, queste devono essere tutte numerate con numeri arabi e citate nel testo in ordine consecutivo (*e.g.* NON nominare le tabelle come Tabella 1A, 1B, ... o 1.0, 1.1, ...). Le tabelle devono essere presentate in formato editabile. Ciascuna tabella deve essere corredata da una breve didascalia; in caso di abbreviazioni, riportare una nota a piè di CIASCUNA tabella che spieghi TUTTE le abbreviazioni presenti in ognuna.
- In caso di utilizzo di *figure*, queste devono essere inviate in formato .tiff o .jpg, allegate al manoscritto in singoli files, secondo le seguenti specifiche:
 - i) a colori (salvate in modalità CMYK): minimo 300 dpi di risoluzione;
 - ii) in bianco e nero: minimo 600 dpi di risoluzione;
 - iii) minimo 17,5 cm di larghezza.
 Ciascuna figura deve essere corredata da una breve didascalia.

NB: In caso di Tabelle/Figure riprese e/o modificate da altri lavori già pubblicati, sarà cura degli autori accertarsi se tali materiali siano o meno coperti da copyright e procurarsi i permessi necessari per la riproduzione. Tali permessi dovranno essere allegati alla versione definitiva del lavoro. L'ufficio editoriale si riserva la facoltà di rimuovere Tabelle/Figure coperte da copyright, se sprovviste dei necessari permessi.

- In caso di utilizzo di *abbreviazioni*, la prima volta che esse sono citate è necessario scrivere per esteso la definizione+abbreviazione tra parentesi tonde [*e.g.* risonanza magnetica (RMN)], a seguire si dovrà riportare solo l'abbreviazione (*unica eccezione*: nei titoli e nelle didascalie di tabelle e figure NON si utilizzano abbreviazioni).

BIBLIOGRAFIA

Le voci bibliografiche devono essere formattate secondo lo stile *Vancouver*.

Nella sezione Bibliografia, le voci bibliografiche devono essere numerate consecutivamente nell'ordine in cui appaiono per la prima volta nel testo (NON in ordine alfabetico) e, nel testo, devono essere indicate con numeri arabi *in apice*. Voci bibliografiche riferite a comunicazioni personali o dati non pubblicati devono essere incorporate nel testo e NON inserite tra le voci numerate [*e.g.* (Wright 2011, dati non pubblicati) o (Wright 2011, comunicazione personale)].

Le voci bibliografiche nella sezione Bibliografia devono *tassativamente* essere preparate come segue:

- i) più di 3 autori, citare 3 autori, *et al.* Se il lavoro contiene solo 4 autori, citarli tutti e 4;
- ii) titolo del lavoro in stampatello minuscolo;
- iii) nome della rivista, senza punti, abbreviato secondo gli standard internazionali; in caso di dubbi sulla corretta abbreviazione, fare riferimento ai seguenti siti:
 - a. ISI Journal Abbreviations Index (<http://library.caltech.edu/reference/abbreviations/>);
 - b. Biological Journals and Abbreviations (<http://home.ncicrf.gov/research/bja/>);
 - c. Medline List of Journal Titles (ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J_Medline.txt);
- iv) inserire l'anno di pubblicazione subito dopo il nome della rivista, seguito da punto e virgola;
- v) NON inserire giorno o mese di pubblicazione;
- vi) citare solo il volume, seguito dai due punti (NON citare il fascicolo tra parentesi);
- vii) abbreviare le pagine, *e.g.* 351-8.

Per accertarsi di aver correttamente formattato le voci bibliografiche, confrontarle con le citazioni in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

Esempi (prestare attenzione anche alla punteggiatura):

Articolo standard su Rivista

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002;347:284-7.

Proceedings

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, eds. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming, 2002 Apr 3-5, Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. pp 182-91.

Articoli i cui autori sono Organizzazioni

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40:679-86.

Libri

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2002. (CITAZIONE DEL LIBRO INTERO)

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. The genetic basis of human cancer. New York, NY: McGraw-Hill; 2002. pp 93-113. (CITAZIONE DI UN CAPITOLO)

MODALITÀ D'INVIO DEI LAVORI

Monografie

Gli Autori dovranno fare riferimento all'Editor-in-Chief o alle persone da lui designate nelle lettere di invito a scrivere gli articoli programmati.

Per gli articoli inviati da giovani internisti, gli Autori dovranno fare riferimento al Dr. Michele Meschi (e-mail: mmeschi@ausl.pr.it) e agli eventuali altri referenti da lei designati, nelle prime fasi di stesura dei manoscritti, revisioni e correzioni.

Il Dr. Meschi raccoglierà poi le versioni definitive dei lavori di ciascuna monografia e provvederà all'invio di tutti i materiali all'ufficio editoriale.

I lavori solo nella loro versione definitiva e approvata dalla *Commissione FADOI Giovani* dovranno pervenire all'ufficio editoriale già pronti per l'impaginazione e immediata pubblicazione (già *corredati da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini redatti secondo le presenti linee guida*).

Traduzioni

Previo invito dell'Editor-in-Chief, gli Autori dovranno far pervenire all'ufficio editoriale la *versione tradotta in italiano*, al seguente indirizzo e-mail: alice.fiorani@pagepress.org

Il file in formato Word dovrà essere formattato secondo gli standard editoriali della rivista ufficiale ed essere già pronto per impagina-

zione e immediata pubblicazione (*corredato da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

Si prega di inviare le eventuali tabelle in formato editabile e le figure in alta definizione secondo gli standard sopra riportati.

NOTA PER GLI AUTORI

I lavori pubblicati sui Quaderni ITJM non verranno indicizzati, ma saranno liberamente disponibili in un'apposita sezione del sito FADOI (<http://www.fadoi.org/>) e della rivista ufficiale.

Gli Autori i cui lavori siano accettati per la pubblicazione sui Quaderni ITJM e che fossero interessati a vederli pubblicati anche sulla rivista ufficiale, dovranno sottomettere attraverso il sito dell'ITJM (www.italjmed.org) la versione (già tradotta) in inglese e redatta in modo conforme alle linee guida della rivista; seguiranno poi la procedura di selezione tramite peer review e, se accettati, saranno inseriti nel piano editoriale standard.

STAFF EDITORIALE

Alice Fiorani, Journal Manager
alice.fiorani@pagepress.org

Claudia Castellano, Production Editor

Tiziano Taccini, Technical Support

PUBBLICATO DA

PAGEPress Publications
via A. Cavagna Sangiuliani 5
27100 Pavia, Italy
T. +39.0382.1549020



www.pagepress.org
info@pagepress.org

QUADERNI - ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Tutti gli articoli pubblicati sui QUADERNI - *Italian Journal of Medicine* sono redatti sotto la responsabilità degli Autori. La pubblicazione o la ristampa degli articoli della rivista deve essere autorizzata per iscritto dall'editore. Ai sensi dell'art. 13 del D.Lgs 196/03, i dati di tutti i lettori saranno trattati sia manualmente, sia con strumenti informatici e saranno utilizzati per l'invio di questa e di altre pubblicazioni e di materiale informativo e promozionale. Le modalità di trattamento saranno conformi a quanto previsto dall'art. 11 del D.Lgs 196/03. I dati potranno essere comunicati a soggetti con i quali PAGEPress intrattiene rapporti contrattuali necessari per l'invio delle copie della rivista. Il titolare del trattamento dei dati è PAGEPress Srl, via A. Cavagna Sangiuliani 5 - 27100 Pavia, al quale il lettore si potrà rivolgere per chiedere l'aggiornamento, l'integrazione, la cancellazione e ogni altra operazione di cui all'art. 7 del D.Lgs 196/03.

<https://www.italjmed.org/index.php/ijm/quad>

Pubblicato: giugno 2024.

