



AZIENDA SANITARIA LOCALE
DELLA PROVINCIA DI MILANO N° 1

Dipartimento di Cure Primarie
U.O.C. Assistenza Specialistica

**LINEE GUIDA
PER LA PREVENZIONE, LA DIAGNOSI E LA CURA
DELL'ELEVATO RISCHIO
CARDIOCEREBROVASCOLARE GLOBALE
REVISIONE NOVEMBRE 2009**

RISCHIO CARDIOCEREBROVASCOLARE GLOBALE

PREVENZIONE PRIMARIA E PREVENZIONE SECONDARIA

I soggetti in **prevenzione primaria** sono coloro i quali non hanno ancora avuto eventi il loro livello di rischio dipende dalla combinazione dei fattori di rischio eventualmente presenti da soli o in associazione. Le scelte terapeutiche in tali soggetti dipendono dal calcolo del rischio cardiovascolare globale ma prevedono comunque e sempre un intervento di correzione dello stile di vita.

I soggetti in **prevenzione secondaria** ovvero coloro i quali hanno avuto una manifestazione clinica o sono portatori di malattia aterosclerotica preclinica ma documentata con diagnosi strumentale (coronarografia, malattia aterosclerotica carotidea evidenziata con ecocolordoppler TSA, AAA, AOP, IVS ecc) sono da considerare ad altissimo rischio cardiovascolare poichè il loro rischio assoluto di recidive e/o di eventi è elevatissimo. In tale categoria rientrano anche i soggetti affetti da diabete mellito e i soggetti portatori di nefropatia.

OBIETTIVI DELLA PREVENZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE GLOBALE

ridurre il rischio di eventi maggiori, ridurre la disabilità prematura e la mortalità

E' da considerarsi comunque che uno degli assiomi fondamentali della medicina preventiva è che un gran numero di persone esposte ad un piccolo rischio possono dare origine a molti più casi di eventi cardiovascolari di quanto faccia un numero minimo di persone esposte ad alto rischio: è pertanto opportuno incoraggiare in tutta la popolazione stili di vita appropriati.

Particolare attenzione deve essere riservata

ai pazienti con malattia coronarica o con altre malattie aterosclerotiche già diagnosticate;

ai pazienti con diabete di tipo 2;

ai soggetti sani ad alto rischio di sviluppare malattia coronarica o altre malattie aterosclerotiche a causa di una associazione di fattori di rischio - tra cui abitudine al fumo, aumento dei valori pressori, iperlipidemia (colesterolo totale e colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità [C-LDL] elevati, colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità [C-HDL] basso e trigliceridi elevati), glicemia elevata, anamnesi familiare di malattia coronarica precoce - oppure che presentano ipercolesterolemia grave o altre forme di dislipidemia, ipertensione o diabete;

i familiari di primo grado di pazienti con malattia coronarica o con altre malattie aterosclerotiche insorte prima dei 60 anni se femmine e dei 55 anni se maschi.

Lo scopo globale della prevenzione della malattia cardiocerebrovascolare, sia nei pazienti in prevenzione secondaria, sia nei soggetti in prevenzione primaria ma ad alto rischio, è lo stesso: ridurre il rischio di eventi, riducendo così la disabilità prematura e la mortalità. In queste raccomandazioni, sono stati messi a punto gli obiettivi delle modificazioni dello stile di vita, del trattamento dell'ipertensione, dell'iperlipidemia e del diabete nella prevenzione primaria e secondaria della malattia coronarica.

VALUTAZIONE DEL RISCHIO ASSOLUTO MULTIFATTORIALE DI MALATTIA CORONARICA COME GUIDA PER GLI INTERVENTI DI MODIFICAZIONE DELLO STILE DI VITA E PER IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Dal momento che la malattia aterosclerotica ha origini multifattoriali, è importante nei soggetti in prevenzione primaria, valutare il rischio assoluto (rischio di sviluppare malattia coronarica o altra malattia vascolare nei 10 anni successivi) tenendo conto di tutti i principali fattori di rischio. I soggetti in prevenzione primaria con rischio \geq al 20% a 10 anni sono a rischio elevato. L'intervento in questi soggetti consiste nelle modifiche dello stile di vita e nel controllo intensivo di tutti i fattori di rischio associati mediante terapia farmacologica avendo come obiettivo il raggiungimento dei target terapeutici secondo le Linee Guida Internazionali. I soggetti con rischio compreso tra 10 e 20% sono da considerare a rischio intermedio. A questi soggetti vanno prescritte modifiche dello stile di vita e vanno valutati attentamente per l'eventuale coesistenza di fattori di rischio aggiuntivi non considerati nella carta del rischio. Qualora si riscontrino queste condizioni il rischio di tali soggetti è evidentemente superiore a quello determinato dalla carta del rischio. I soggetti con rischio inferiore al 10% sono considerati a basso rischio, tuttavia anche in questi soggetti sono indicate le modifiche dello stile di vita.

Al fine della valutazione del rischio è più opportuno utilizzare i sistemi che prevedono il calcolo del rischio attraverso un algoritmo e un software dedicato, e che analizzano anche il valore del LDL, piuttosto che analizzare le tavole delle carte del rischio. In Italia è approvata la carta del rischio dell'Istituto Superiore di Sanità – Progetto Cuore.

1. RISCHIO INTERMEDIO (RCVA compreso tra 10 e 20%)

Per una prevenzione efficace è della massima importanza identificare precocemente i soggetti a rischio elevato asintomatici al fine di intraprendere le adeguate misure di prevenzione prima che la malattia evolva e diventi sintomatica. Pertanto è di vitale importanza stratificare correttamente il rischio dei soggetti a rischio intermedio. Uno score $>20\%$ deve essere utilizzato per identificare i soggetti ad alto rischio ma uno score inferiore non è sufficiente per stabilire un RCVA basso. La maggior parte degli eventi si verifica infatti in tale categoria di soggetti, che nella popolazione generale sono più numerosi. Il rischio cardiovascolare è un continuum, e la presenza di un singolo fattore di rischio anche in età giovanile si associa a un rischio aumentato di CVD nel corso dell'intera vita. L'evidenza di aterosclerosi subclinica con o senza FR associati, l'inattività fisica, o uno stile di vita scorretto incrementano comunque il RCVA. Va poi ricordato nella determinazione del rischio di un soggetto, che le funzioni e le tavole del rischio non considerano fattori come la familiarità per malattia coronarica precoce o fattori di rischio metabolici (sindrome metabolica, ipertrigliceridemia ecc...), pertanto nei soggetti a rischio basso o intermedio la stima del rischio ottenuta dalle funzioni di rischio può essere migliorata utilizzando criteri clinici e, qualora indicato, una valutazione strumentale della presenza di malattia aterosclerotica preclinica, che si associa ad un significativo aumento del rischio, collocando così questi soggetti o nella categoria di rischio basso (screening negativo) o nella categoria di rischio più elevato (screening positivo). Numerose evidenze indicano come misure surrogate dell'aterosclerosi possano predire il rischio di malattia coronarica e siano sensibili agli interventi terapeutici, i metodi non-invasivi di valutazione dell'aterosclerosi permettono di migliorare non solo la prevenzione primaria, ma anche quella secondaria

- Ankle-Brachial Index (ABI) o Indice di Winsor per la valutazione della vasculopatia periferica
- Ultrasonografia carotidea B-mode: determinazione dello spessore medio-intimale

- TC (EBTC): volume o punteggio del calcio coronarico (positivo se > 200 Agatson nella donna se > 400 nell'uomo)
- Risonanza magnetica delle placche carotidee: area della parete del vaso
- Reattività dell'arteria brachiale (Brachial Artery Reactivity Test o BART)

Fattori di rischio aggiuntivi (utili nella stratificazione del rischio dei soggetti a rischio intermedio)

- Trigliceridemia > 150 mg/dL
- LDL con fenotipo piccolo e denso (il dosaggio di apoB può essere di aiuto nei casi di ipertrigliceridemia anche lieve associata ad ipercolesterolemia essendo rappresentativo del C-LDL del soggetto)
- Bassi livelli di HDL colesterolo (tale parametro rientra nell'algoritmo di rischio dell'Istituto Superiore di Sanità)
- Iperomocisteinemia (> 15)
- Menopausa precoce
- Stati trombofilici ereditari (es: mutazione del Fattore V di Leiden)
- Aumentati livelli di Lp(a)
- Fattori emostatici protrombotici (elevati livelli di PAI1, fibrinogeno)
- Markers dell'infiammazione (PCR, fibrinogeno)
- Anemia
- Preeclampsia/eclampsia in gravidanza (aumentano il rischio di IA e stroke nella donna)

Presenza di danno d'organo (utile per stratificare il rischio nei soggetti a rischio intermedio)

- IVS (ipertrofia ventricolare sinistra)
- IMT
 - Ispessimento: IMT>0,9 mm (Carotide comune)
 - Placca: IMT>1,3 mm (biforcazione o carotide interna)
- Microalbuminuria
- Ateromasia aorta addominale
- Ateromasia aorta toracica
- Calcificazioni coronariche (EBT-scan), TAC coronarica e RMN cardiaca
- ABI < 0,9 (indice caviglia-braccio)
- Disfunzione endoteliale (FMD)

LE INDAGINI DIAGNOSTICHE E STRUMENTALI PER LA RICERCA DEL DANNO D'ORGANO

Tutti i pazienti che presentano un rischio intermedio e nei quali vi sia il sospetto di un danno d'organo, i pazienti con rischio globale => 20 anche asintomatici, dovrebbero essere sottoposti a indagini per evidenziare eventuali danni d'organo.

- **Ultrasonografia carotidea:** utile in soggetti asintomatici >45 anni con FR associati
- **Ecocardiografiadoppler:** indicata nei soggetti con IVS e/o BBS all'ECG basale e in altre situazioni di rischio intermedio-alto in relazione al contesto clinico a giudizio del curante, ma anche come monitoraggio di progressione/regressione del danno d'organo
- Indice caviglia-braccio (test di Winsor): soggetti >50 anni con rischio cardiovascolare intermedio o alto e con altra localizzazione di malattia ateromasiatica (es. fumatori o diabetici o soggetti con patologia carotidea o coronarica)
- Reattività vascolare dell'arteria brachiale: utilità nella pratica clinica ancora non consolidata ma introdotta come indagine di studio in centri specialistici.

LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO DELLE DISLIPIDEMIE (MASCHI E FEMMINE)

tabella sintetica riassuntiva degli obiettivi terapeutici

Prevenzione primaria (Alto rischio >20%)	diabetici (in assenza di micro e/o macroangiopatia)	Prevenzione secondaria diabetici (con micro e/o macroangiopatia) nefropatici
LDL-C <100 (mg/dL)	LDL-C < 100 (mg/dL)	LDL-C <70 (mg/dL)
HDL-C (mg/dL) >50 femmine >40 maschi	HDL-C (mg/dL) > 50 femmine > 40 maschi	HDL-C (mg/dL) >50 femmine >40 maschi
Colesterolo tot. <200	Colesterolo non-HDL <130	Colesterolo non-HDL <130
Trigliceridi <150	Trigliceridi <150	Trigliceridi <150
PA <140/90 mmHg	PA <130/85	PA <130/85
Colesterolo non-HDL <130	HbA1c <7%	HbA1c <7%

Valori LIPIDICI desiderabili in soggetti ad alto rischio in prevenzione primaria e nei pazienti diabetici in assenza di danno vascolare

- LDL-C <100 mg/dl
- HDL-C > 50 mg/dl nelle donne, > 40 mg/dL nei maschi
- Colesterolo non-HDL <130
- Trigliceridi < 150 mg/dL
- colesterolo totale <200 mg/dl

TARGET DEL TRATTAMENTO

Il target primario del trattamento E' IL COLESTEROLO LDL. La scelta del farmaco dipende dall'obiettivo LDL da raggiungere e quindi dal livello di LDL di partenza. Il target secondario del trattamento SONO IL COLESTEROLO HDL, IL COLESTEROLO non-HDL ED I TRIGLICERIDI.

Si rammenta che la Formula di Friedewald **non è applicabile** per livelli di trigliceridi maggiori di 350 mg/dL.

TARGET PRIMARIO DEL TRATTAMENTO

- Riduzione LDL-C

TARGET SECONDARIO DEL TRATTAMENTO

- Aumento HDL-C
- Colesterolo non-HDL
- Riduzione Trigliceridi

Linee Guida per il trattamento della dislipidemia e per la Prevenzione della CVD Raccomandazioni di classe 1:

Per tutti i soggetti: modifiche dello stile di vita ovvero

- Sospensione del fumo
- Attività fisica (camminare almeno mezz'ora al giorno a passo veloce)
- Dieta corretta (dieta mediterranea)
- Mantenimento e/o riduzione del peso corporeo (BMI < 26)

Soggetti a rischio intermedio (10%-20%), associare:

- Terapia ipolipemizzante (se sono presenti più fattori di rischio)
- Aspirina (donne > 65 anni)

Soggetti a rischio alto (>20%) associare:

- Terapia ipolipemizzante
- Aspirina
- Controllo dell'ipertensione arteriosa con β -bloccanti e ACE-I (ARBs se non tollerati ACE-I)
- Controllo glicemico (HbA1C inferiore 7%)

TARGET COLESTEROLO LDL in verde l'obiettivo da raggiungere

Rischio >20% o diabetici in assenza di micro e/o macroangiopatia	Rischio >20% con FR multipli o CHD o equivalente di CHD	Rischio 10-20%	Rischio <10%	Per tutti i soggetti in assenza di fattori di rischio

LDL-C < 100	LDL C < 70	LDL C <130	LDL C <160	LDL C <190
Modifiche stile di vita	Modifiche stile di vita	Modifiche stile di vita	Modifiche stile di vita	Modifiche stile di vita
Statina	Statina Antiaggregante Altra terapia se indicata	Statina (non rimborsabile SSN) dopo correzione stile di vita se persiste LDL>130	Statina se presenti altri FR (es. fumo) (non rimborsabile SSN)	Statina se dopo modifiche stile di vita persiste LDL>190 (non rimborsabile SSN)

La statina è sempre prescrivibile a carico del SSN in caso di dislipidemie famigliari

La diagnosi di dislipidemie famigliari si fonda sui valori elevati di alcune frazioni lipidiche del sangue e su informazioni relative al profilo lipidico dei famigliari, o anamnesi positiva nei famigliari di primo grado per cardiopatia ischemico precoce (prima dei 55 anni negli uomini, prima dei 60 nelle donne), nonché sulla presenta di xantomatosi.

L'indagine bio-molecolare non è necessaria per la certificazione. I centri specialistici, quali gli ambulatori per l'aterosclerosi, possono fungere da supporto per la decisione diagnostica e per la soluzione di eventuali quesiti terapeutici.

Terapia farmacologica di prima scelta:

Statina se LDL-C >100 contemporaneamente alle modifiche dello stile di vita nei soggetti con CHD o equivalenti di malattia coronarica o se rischio>20%

Statina se LDL \geq 130 mg/dL dopo modifiche dello stile di vita (TLC) con rischio 10-20%

Statina se LDL-C \geq 160 mg/dL dopo modifiche dello stile di vita (TLC) se sono presenti altri fattori di rischio (ad esempio fumo o familiarità anche se rischio <10%) (non rimborsabile)

Statina se LDL-C \geq 190 mg/dL dopo modifiche dello stile di vita (TLC) con o senza altri fattori di rischio associati (non rimborsabile)

TARGET TRIGLICERIDI E COLESTEROLO non-HDL (vedi anche il capitolo sul rischio residuo)

Se i trigliceridi sono >500 mg/dL i farmaci di prima scelta per prevenire la pancreatite acuta sono i fibrati o l'acido nicotinic vanno quindi ridotti i trigliceridi prima di ridurre la colesterolemia LDL, il colesterolo LDL diventa obiettivo terapeutico dopo la riduzione della trigliceridemia a valori inferiori a 500 mg/dL.

L'obiettivo Colesterolo non-HDL <130 mg/dL è raggiungibile dopo ottenimento del target LDL associando alle statine il fenofibrato o il bezafibrato o l'acido nicotinic (quest'ultimo a breve disponibile in Italia)

MISURE PREVENTIVE

Stile di vita

I soggetti ad alto rischio debbono essere incoraggiati in modo particolare a smettere di fumare, a fare scelte alimentari appropriate, ridurre il sovrappeso, aumentare l'attività fisica: tali modificazioni dello stile di vita possono in molti casi ovviare alla necessità di una terapia farmacologica per tutta la vita. Il riscontro di un alto rischio cardiovascolare globale è una buona occasione per aumentare la motivazione del paziente a scelte corrette.

- *Cessazione dell'abitudine al fumo*

I pazienti dovrebbero essere incoraggiati e aiutati ad interrompere qualsiasi forma di fumo di tabacco per tutta la vita. Il medico di medicina generale può, con interventi mirati, aiutare i pazienti a raggiungere tale obiettivo; sarebbe consigliabile evitare anche il fumo passivo. In alcuni pazienti, in particolare in quelli con elevata dipendenza al fumo, possono essere inizialmente utili terapie a base di sostituti della nicotina. Altri membri della famiglia conviventi possono aiutare i pazienti a smettere di fumare e ridurre il rischio di una ripresa di tale abitudine non fumando essi stessi.

- Scelte alimentari appropriate

Tutti i pazienti dovrebbero essere informati circa le scelte alimentari e dietetiche che si associano al più basso rischio di malattia coronarica o di altra malattia aterosclerotica. I medici dovrebbero sottolineare l'importanza della dieta in relazione alla riduzione del peso corporeo, alla riduzione della pressione arteriosa e della colesterolemia, nel controllo della glicemia nei pazienti diabetici e nella riduzione del rischio trombotico.

La dieta è parte integrante del trattamento globale del paziente. Il ruolo della famiglia è

particolarmente importante in questo contesto, poiché la persona responsabile dell'acquisto e della preparazione dei cibi deve essere informata sulla necessità di scegliere cibi appropriati.

Dovrebbe essere spiegata l'importanza dell'attività fisica nel favorire il controllo ponderale e modificare favorevolmente altri fattori di rischio.

Per un paziente con malattia aterosclerotica o con alto rischio coronarico, gli scopi della dieta sono:

- ridurre l'introito totale di grassi, che debbono costituire al massimo il 30% dell'apporto energetico totale, ridurre l'introito di grassi saturi, che non debbono superare un terzo dei grassi totali, e l'introito di colesterolo a meno di 300 mg/die;
- ottenere la riduzione dei grassi saturi sostituendoli in parte con grassi mono e polinsaturi di origine vegetale e in parte con carboidrati complessi;
- aumentare l'apporto di frutta fresca, cereali e verdure;
- aumentare il consumo di pesce;
- ridurre l'apporto calorico totale, qualora sia necessaria la riduzione del peso;
- ridurre l'assunzione di sale e di alcool qualora la pressione arteriosa sia elevata.

- Aumento dell'attività fisica : tutti i pazienti dovrebbero essere incoraggiati e sostenuti ad aumentare la loro attività fisica: viene raccomandata l'esecuzione di esercizio aerobico (per esempio camminare a passo veloce, nuotare, ballare o andare in bicicletta) per almeno 30 minuti, 5 volte la settimana meglio se tutti i giorni. Essere fisicamente attivi aiuta a ridurre il peso (se l'attività fisica viene associata a una dieta corretta), ad aumentare il colesterolo HDL, a ridurre i trigliceridi e la tendenza alla trombosi. La famiglia, ancora una volta, è importante nel supportare uno stile di vita attivo.

tabella 3:

obiettivi da raggiungere nella popolazione per cibi e nutrienti

<i>cibo o nutriente</i>	<i>limiti di introduzione medi</i>
acidi grassi saturi (e di transizione) (%E*)	<10
acidi grassi polinsaturi (%E*)	3 – 7
fibre dietetiche (gr/die)	27 – 40
frutta e verdura (gr/die)	> 400
legumi, noci (gr/die)	> 30
colesterolo (mg/die)	< 300
pesce (gr/die)	>20
sale (gr/die)	< 6

Adattata *E= apporto calorico totale

TERAPIA IPOLIPEMIZZANTE

Prima di iniziare una terapia farmacologica, occorre confermare, almeno con due esami consecutivi, i valori patologici dei lipidi plasmatici e occorre escludere le patologie che possono determinare alterazioni dei lipidi: alcolismo, diabete, malattie della tiroide, obesità, anoressia, malattie epatiche (cirrosi biliare primitiva) e renali (IRC, sindrome nefrosica), malattie ematologiche (gammopatie monoclonali).

TERAPIA FARMACOLOGICA Poiché la terapia farmacologica per essere efficace deve essere continuata senza interruzioni per tutta la vita, la terapia a cicli non ha alcun razionale anzi espone il paziente ad alto rischio alla possibilità di sviluppare eventi. Prima di iniziare il trattamento farmacologico è necessario valutare correttamente il rischio cardiovascolare globale di ogni paziente.

I pazienti con ipercolesterolemia familiare sono a rischio così elevato di malattia coronarica precoce che il trattamento farmacologico è sempre necessario anche in età infantile. I pazienti con malattia cardiovascolare, i diabetici di tipo 2 ed i soggetti ad alto rischio di malattia coronarica a causa di associazione di fattori di rischio (rischio assoluto di malattia coronarica $\geq 20\%$ a 10 anni) e i cui livelli di colesterolo non sono ridotti con la dieta, necessitano di trattamento farmacologico ipolipemizzante. Questo concetto è supportato dagli studi di prevenzione con terapie ipocolesterolemizzanti che hanno dimostrato effetti benefici, con riduzione della morbilità e della mortalità coronarica, trattando soggetti con rischio assoluto di malattia coronarica anche inferiore al 20%. Concentrazioni di colesterolo HDL $< 40\text{mg/dl}$ nel maschi e $< 50\text{ mg}$ nelle femmine e di trigliceridi a digiuno $> 150\text{ mg/dl}$, sono marker di aumentato rischio di malattia coronarica.

Non in tutti i pazienti sarà possibile ottenere un assetto lipidico soddisfacente con la dieta o con un farmaco ipolipemizzante al dosaggio massimo: in alcuni pazienti sarà necessaria una terapia di associazione. I pazienti con colesterolo totale o LDL molto elevato possono non raggiungere l'assetto lipidico desiderabile anche con terapia ottimale, ma comunque trarranno beneficio nella misura in cui il colesterolo sarà ridotto. I farmaci di cui disponiamo sono statine, fibrati, resine a scambio ionico, acidi grassi omega-3, inibitori dell'assorbimento intestinale del colesterolo quali ezetimibe e fitosteroli, associazione preformata di ezetimibe e simvastatina, e a breve sarà disponibile in Italia l'acido nicotinico a rilascio prolungato. Uno o più farmaci di ciascuna classe si sono dimostrati in grado di ridurre la morbilità e la mortalità coronarica, ma la massima dimostrazione di efficacia e sicurezza nel campo della prevenzione primaria e secondaria si è avuta con le statine.

I farmaci ipolipemizzanti

1. Inibitori della HMG – CoA redutasi (statine): inibitori della sintesi del colesterolo, determinano una riduzione del colesterolo totale ed LDL, dei trigliceridi (generalmente modesto) ed un aumento del colesterolo HDL. Comunemente le statine vengono somministrate in unica dose serale poiché la sintesi del colesterolo è massima tra le ore 24 e le ore 3; una buona risposta si ha dopo 2 settimane, ma l'effetto massimo si verifica dopo 4 – 6 settimane. Per le statine più potenti (atorvastatina e rosuvastatina) non è necessaria l'assunzione serale perché hanno emivita lunga.

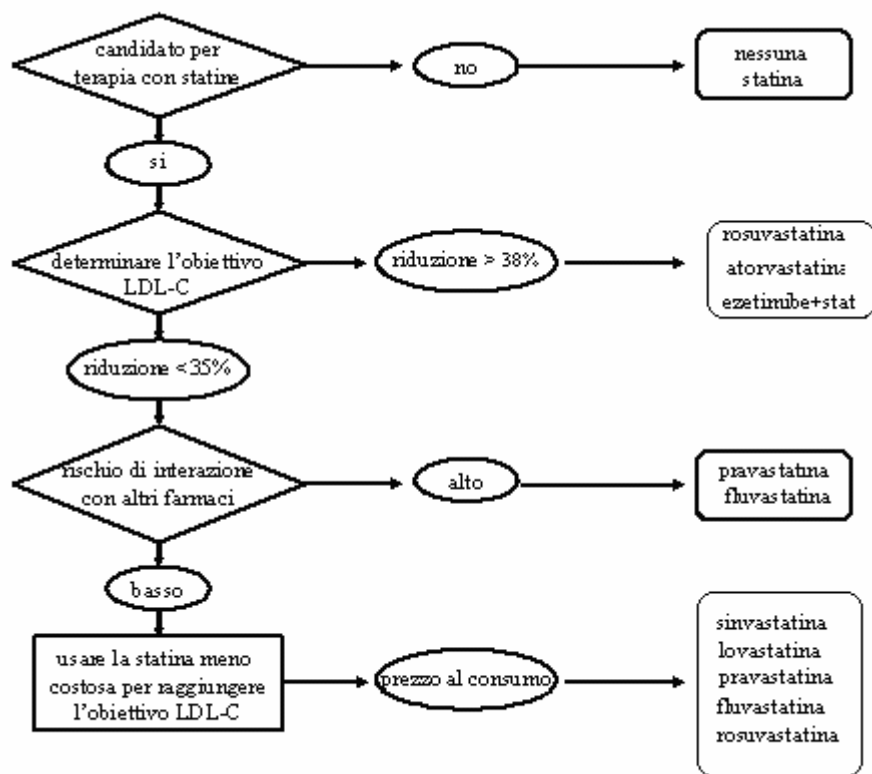
Effetti collaterali: abitualmente le statine sono ben tollerate, tuttavia si possono verificare disturbi intestinali, mialgie, rabdomiolisi, cefalea, rash, insonnia, nausea, faticabilità, tossicità epatica (aumento delle transaminasi dell'1% dopo tre mesi). Nella maggior parte dei casi (58%), gli effetti

collaterali gravi si sono verificati quando la statina veniva somministrata in associazione con altri farmaci (mibefradil, ciclosporina, macrolidi, warfarin, azoli antifungini, gemfibrozil, digossina). Una particolare attenzione va posta alla terapia associata di una statina con un fibrato che è spesso necessaria per il controllo delle dislipidemie miste, caratterizzate cioè dall'aumento contemporaneo del colesterolo e dei trigliceridi. In queste situazioni la statina, anche alle dosi più elevate non è spesso in grado di controllare il livello dei trigliceridi e quello delle HDL, solitamente basse. Un utile compromesso, prima di pensare all'associazione statina-fibrato, può essere l'aggiunta alla statina di un acido grasso omega-3 a dosi alte. In caso di insuccesso, è necessario il ricorso al fibrato e la scelta deve ricadere sul bezafibrato o sul fenofibrato che hanno dato prova di discreta tollerabilità quando usati in associazione con una statina. Il gemfibrozil è invece da proscrivere in quanto la sua associazione con una statina aumenta in modo considerevole la tossicità muscolare. Anche l'acido nicotinico può essere associato alla statina. Un certo allarme ha creato l'osservazione che il succo di pompelmo assunto insieme alle statine aumenta la concentrazione plasmatica di farmaco attivo con il rischio di effetti collaterali anche gravi. In realtà, l'interazione tra pompelmo e statine è clinicamente rilevante solo dopo assunzione di quantità di succo superiori a 1 litro. Tuttavia, molti raccomandano che in corso di terapia con statine, il pompelmo debba essere limitato a circa mezzo frutto o 250 ml di succo, da assumere preferibilmente lontano dalla statina. Le molecole attualmente disponibili in Italia sono sei e si differenziano tra loro per caratteristiche farmacocinetiche, farmacodinamiche e potenza ipocolesterolemizzante. Tutte le statine posseggono un effetto dose dipendente, in altri termini, l'azione terapeutica è modulabile aumentando la dose somministrata. La possibilità di incremento dell'effetto ipocolesterolemizzante con l'aumento della dose ha comunque dei limiti pratici in quanto l'effetto terapeutico aggiuntivo è piuttosto modesto. Si calcola che per ogni statina il raddoppio della dose somministrata determina un'ulteriore riduzione di colesterolo LDL di solo il 6%.

L'individuazione dell'obiettivo terapeutico con riferimento alle linee guida è il primo passo per una scelta razionale della statina da utilizzare. Nella maggior parte dei soggetti, il colesterolo LDL di base non è particolarmente elevato ed il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico può essere ottenuto già con riduzioni modeste della colesterolemia, dell'ordine cioè del 20-30% ottenibili facilmente con qualunque statina, anche la più debole alla sua dose iniziale. Solo per le gravi ipercolesterolemie e nei soggetti a rischio elevato e in prevenzione secondaria è doveroso iniziare la terapia con una statina di elevata potenza piuttosto che aumentare la dose di una statina meno potente. E' stato infatti dimostrato che per ogni statina, indipendentemente dalla sua potenza, le dosi alte sono meno tollerate di quelle iniziali ed è perciò preferibile in caso di non raggiungimento dell'obiettivo, passare ad una statina di maggiore potenza piuttosto che aumentare la dose di quella più debole. Una nuova alternativa è rappresentata dall'associazione della simvastatina con ezetimibe, un inibitore dell'assorbimento del colesterolo che potenzia di circa il 25% l'effetto ipocolesterolemizzante della statina alle varie dosi.

Che la terapia con statine sia economicamente vantaggiosa è stato ribadito più volte al termine dei vari studi di intervento sia in prevenzione secondaria, sia in prevenzione primaria, in particolare per quest'ultima classe di soggetti studi recenti documentano una riduzione della mortalità totale oltre che della mortalità cardiovascolare. L'abbattimento dei costi rappresenta un elemento di scelta tra le varie statine disponibili. Il costo per dose delle statine in commercio è abbastanza differenziato, tuttavia, il costo terapia non è facilmente quantificabile e varia in rapporto all'entità della riduzione del colesterolo che si vuole ottenere. Il costo della terapia deve perciò essere calcolato dal costo della statina che determina a quella dose la riduzione voluta del colesterolo LDL.

Criteri di scelta per la statina in prevenzione primaria e secondaria



Riduzione media del colesterolo LDL ottenibile con le statine alle diverse dosi disponibili e confronto costo/die

	prezzi Feb_10 /conf.	costo/mese prevenzione RCG	diminuzione indicativa LDL in %
C10AA01 SIMVASTATINA			
28 CPR RIV 20MG	9,24	9,90	32%
28 CPR RIV 40MG	14,70	15,75	37%
10 CPR RIV 20MG	4,14	12,42	32%
10 CPR RIV 40MG	6,20	18,60	37%

C10AA05 ATORVASTATINA			
30 CPR 20MG	46,73	46,73	43%
30 CPR 10MG	29,72	29,72	37%
30 CPR 40MG	46,73	46,73	49%
10 CPR 20MG	15,74	47,22	43%
10 CPR RIV 20MG	15,74	47,22	43%
10 CPR 10MG	10,21	30,63	37%
10 CPR RIV 10MG	10,21	30,63	37%
C10AA03 PRAVASTATINA			
14 CPR 40MG	8,10	17,36	29%
10 CPR 20MG	2,35	7,05	24%
14 CPR DIV 40MG	8,10	17,36	29%
10 CPR DIV 20MG	2,35	7,05	24%
C10AA07 ROSUVASTATINA			
28 CPR RIV 10MG	28,73	30,78	43%
28 CPR RIV 20MG	43,09	46,17	48%
28 CPR RIV 40MG	43,09	46,17	53%
28 CPR RIV 5MG	24,99	26,78	38%
C10AA04 FLUVASTATINA			
28 CPR 80MG R.P.	12,81	13,73	36%
14 CPS 40MG	11,56	24,77	27%
C10AA02 LOVASTATINA			
30 CPS 20MG	17,11	17,11	29%
30 CPS 40MG	17,11	17,11	37%

Gli aggiornamenti della presente tabella, rispetto alle variazioni di prezzo dei vari confezionamenti (es. elenchi mensili Aifa dei farmaci equivalenti) saranno pubblicati sul sito aziendale: www.aslmi1.mi.it -Area farmaceutica.

2. Fibrati: determinano un forte calo dei trigliceridi, un aumento dell'HDL e una moderata diminuzione del colesterolo.

Fenofibrato, bezafibrato, gemfibrozil: controindicazioni: gravidanza, insufficienza epatica e renale, usare con cautela in caso di ulcera peptica. Effetti collaterali: disturbi intestinali, eruzioni cutanee, dolori scheletrici, anemia, leucopenia. Sono farmaci di scelta in caso di ipertrigliceridemia (>800). Da usare con cautela in associazione alle statine (mai gemfibrozil).

3. Resine sequestranti gli acidi biliari : riducono le LDL del 15 – 30%, possono far aumentare i trigliceridi, non vanno quindi impiegate se il valore dei trigliceridi è > 250 mg/dL. Sono di prima scelta nei bambini e in gravidanza. Gli effetti collaterali sono soltanto locali: stipsi, nausea, vomito, ipovitaminosi, sanguinamenti intestinali.

4. Omega polienoici (Omega 3): agiscono sulle ipertrigliceridemie alla dose di 2-3 g al giorno; sono inoltre indicati dopo infarto miocardico, alla dose di 1 grammo al di poiché riducono il rischio di morte improvvisa per l'effetto stabilizzante sulle membrane (GISSI prevenzione) tuttavia tale effetto benefico non viene confermato da studi più recenti.

5. Terapia di associazione : in caso di ipercolesterolemia associata a ipertrigliceridemia o a iperlipemie resistenti alla monoterapia farmacologica, si possono utilizzare associazioni di omega-3 e statine, resine e fibrati, fibrati (fenofibrato, bezafibrato) e statine. Statine ed ezetimibe, statine e acido nicotinic.

6. Ezetimibe: inibitore selettivo dell'assorbimento del colesterolo, mediato dal blocco della proteina NPL1C1 situata sull'orletto a spazzola delle cellule della mucosa intestinale. Il farmaco da solo riduce i livelli di LDL colesterolo del 15% ma in associazione alla statina potenzia l'effetto di quest'ultima del 15-25%.

7. fitosteroli al dosaggio di 2 grammi al giorno assunti dopo il pasto principale competono per i siti intestinali di assorbimento del colesterolo riducendo l'assorbimento della quota di colesterolo assunta con gli alimenti. Sono indicati nei giovani, nelle donne in età fertile e nei soggetti a basso rischio. La riduzione dei livelli di colesterolo LDL massima è del 15% circa.

8. L'acido nicotinic riduce i livelli di LDL fino al 20%, incrementa le HDL fino al 20%, riduce i trigliceridi del 20%. E' inoltre l'unico farmaco in grado di ridurre i livelli di Lp(a). Il meccanismo di azione consiste nella inibizione della lipolisi del tessuto adiposo, nella riduzione dell'uptake di HDL da parte del fegato e nell'aumento dell'efflusso del colesterolo verso le HDL. Il limite di utilizzo di questo farmaco era dipendente dalla scarsa tollerabilità perché induce vasodilatazione al volto ed al tronco. Le nuove formulazioni a rilascio ritardato associate a laropiprant (inibitore del recettore cutaneo delle prostaglandine responsabile del flushing) permettono di ovviare a questo effetto collaterale.

Monitoraggio dei pazienti in terapia ipolipemizzante

terapia dietetica: controllo dell'assetto lipidico (colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi) dopo 2 mesi dall'inizio della terapia dietetica e successivamente ogni 6 mesi;

terapia farmacologica: controllo dell'assetto lipidico dopo 45 giorni dall'inizio della terapia, ricontrollo dopo 45 giorni nel caso di variazione della dose terapeutica o del farmaco ed ogni 6 mesi dopo il raggiungimento dei livelli di lipidi identificati come goal terapeutici; controllare periodicamente (dopo i primi 45 giorni di terapia e successivamente ogni 6 mesi) CPK e transaminasi, in particolare nei soggetti anziani, neuropatici ed in politerapia.

Screening dei familiari di 1 grado

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

Controllo della pressione arteriosa

nuova definizione e classificazione ESH/ESC (2003) dei valori di PA

<i>Categoria</i>	<i>PA sistolica mmHg</i>	<i>PA diastolica mmHg</i>
PA ottimale	< 120	< 80
PA normale	< 130	< 85
PA normale - alta	130 - 139	85 - 89
Iperensione di grado 1 (lieve)	140 - 159	90 - 99
Iperensione di grado 2 (moderata)	160 - 179	100 - 109
Iperensione di grado 3 (grave)	>= 180	>= 110
Iperensione sistolica isolata	>= 140	< 90

quando i valori della PA sistolica e diastolica rientrano in categorie differenti, si applica la categoria più alta.

Stratificazione del rischio

e quantificazione della prognosi in funzione del trattamento antipertensivo

altri fattori di rischio, danno d'organo o presenza di patologia concomitante	Pressione arteriosa (mmHg)				
	Normale PAS120-129 o PAD 80 - 84	Normale alta PAS130-139 o PAD 85-89	Grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	Grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	Grado 3 PAS=> 180 o PAD=>110
nessun fattore di rischio aggiunto	rischio nella media	rischio nella media	rischio aggiunto basso	rischio agg. moderato	rischio agg. elevato
1-2 fattori di rischio	rischio agg. basso	rischio agg. basso	rischio agg. moderato	rischio agg. moderato	rischio agg. molto elevato
3 o più fattori di rischio, SM, danno d'organo o diabete	rischio agg. moderato	rischio agg. elevato	rischio agg. elevato	rischio agg. elevato	rischio agg. molto elevato
Malattia CV o renale	rischio agg. molto elevato	rischio agg. molto elevato	rischio agg. molto elevato	rischio agg. molto elevato	rischio agg. molto elevato

PAS: pressione arteriosa sistolica PAD:pressione arteriosa diastolica CV cardiovascolare
 “basso” “moderato” “elevato” “molto elevato” si riferisce al rischio di eventi CV fatali e non fatali a 10 anni;
 il termine “aggiunto” indica che nelle diverse categorie il rischio è superiore alla media;

SM: sindrome metabolica. La linea tratteggiata indica che la definizione di ipertensione può essere flessibile, poiché dipende dal livello di rischio CV globale

Effetti del trattamento sul rischio cardiovascolare assoluto

Dai risultati degli studi randomizzati e controllati risulta evidente che una riduzione di 10 – 14 mmHG della PAS e di 5 – 6 mmHG della PAD permette di ridurre di 2/5 il rischio di ictus, di 1/6 il rischio di coronaropatia e, nelle popolazioni occidentali, di 1/3 il rischio della morbilità cardiovascolare globale. Nei pazienti con ipertensione di grado 1, pressoché tutti i farmaci impiegati in monoterapia causano riduzione della pressione arteriosa di circa 10/5 mmHg. Nei pazienti con gradi maggiori di ipertensione è possibile raggiungere persistenti riduzioni della pressione di 20/10 mmHg soprattutto se si ricorre a terapie di combinazione.

La stima degli effetti di tali riduzioni sul rischio assoluto di eventi patologici cardiovascolari (CVD = ictus mortale o non mortale, infarto miocardico) è la seguente:

stratificazione del rischio	rischio assoluto (CVD in 10 anni)	Effetti della terapia (CVD “prevenuti” per 1000 anni-pazienti)	
		10/5mmHg	20/10 mmHg
a basso rischio	< 15%	< 5	< 9
a medio rischio	15 - 20%	5 – 7	8 – 11
a rischio elevato	20 - 30%	7 – 10	11 – 17

Nei gruppi di cui sopra i vantaggi assoluti del trattamento andranno quindi dalla prevenzione di meno di 5 eventi patologici per 1.000 anni-paziente di trattamento (gruppo a basso rischio), alla prevenzione di 17 eventi patologici per 1.000 anni-paziente di trattamento (gruppo a rischio molto elevato).

Ai vantaggi assoluti della terapia sull'ictus e sulla coronaropatia, dovranno essere aggiunti i vantaggi assoluti di entità minore derivati dagli effetti della terapia stessa sullo scompenso cardiaco e sulle malattie renali.

Queste valutazioni del beneficio si basano sui dati ottenuti in uno studio della durata di circa 5 anni; il trattamento antipertensivo a lungo termine potrebbe determinare riduzioni del rischio di entità maggiore.

2. RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEL PAZIENTE DIABETICO

Terapia ipolipemizzante nel paziente diabetico

L'importanza della riduzione del colesterolo LDL nella prevenzione cardiovascolare è suffragata da studi effettuati anche in pazienti diabetici (in genere sottogruppi di studio non specifici per il diabete). Per i diabetici è inoltre da sottolineare l'importanza della riduzione dei trigliceridi e/o dell'aumento delle HDL come evidenziato da studi recenti. L'obiettivo è di **raggiungere livelli di LDL inferiori a 100 mg/dl** (questo obiettivo è conforme alla nota 13 della CUF) e di **trigliceridi inferiori ai 150 mg/dl**.

Terapia antipertensiva nel paziente diabetico

Gli obiettivi e le strategie per tale tipo di intervento si basano su evidenze scientifiche forti e consolidate. I valori di pressione cui tendere nel paziente diabetico sono, come già ricordato: **PA < 130/85 mmHg**. Per quanto riguarda la terapia farmacologica è necessario ricordare che per nessun farmaco antipertensivo esiste controindicazione assoluta nel paziente diabetico. Pertanto tutti i farmaci antipertensivi (ACE-inibitori, β -bloccanti, calcioantagonisti, diuretici a basse dosi, alfa-1, antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, centrali) possono essere utilizzati nel trattamento dell'ipertensione nel paziente diabetico con alcune indicazioni specifiche per:

* ACE-inibitori: da preferire in pazienti con microalbuminuria e con scompenso cardiaco (controllare potassiemia e creatininemia prima e due settimane dopo l'inizio della terapia; studi molto recenti supportano tale indicazione anche per i farmaci antagonisti del recettore dell'angiotensina II) nonché in quelli con pregresso infarto nel miocardio e, in generale, in presenza di un elevato rischio cardiovascolare o nei pazienti di tipo 1.

* β -bloccanti cardioselettivi: da preferire in pazienti con pregresso infarto miocardico.

VALUTAZIONE E MONITORAGGIO DEL PAZIENTE DIABETICO

Occorre ricordare che la durata della malattia diabetica, il controllo glicemico valutato attraverso il dosaggio della HbA_{1c} e attraverso il profilo glicemico domiciliare, la presenza di microalbuminuria, rappresentano fattori che aumentano il rischio cardiovascolare globale.

Nei pazienti diabetici, inoltre, più che nei soggetti non diabetici, è importante identificare l'eventuale presenza di forme sub-cliniche di malattia cardiovascolare che sono molto più frequenti che negli individui non diabetici. Pertanto, per la diagnosi della **malattia cardiovascolare sub-clinica** e una migliore valutazione del rischio cardiovascolare, tutti i soggetti diabetici devono eseguire una volta l'anno:

* esame polsi periferici e soffi,

* ECG a riposo (se età >30 anni, durata della malattia >10 anni, presenza di macroalbuminuria),

Nei diabetici con rischio cardiovascolare =>20% è opportuno eseguire anche:

* Ecocolor doppler carotideo,

* Ecocolor doppler arti inferiori (in presenza di arterie incompressibili),

* ECG da sforzo o scintigrafia da sforzo o con stress farmacologico o Ecocardiografia con stress farmacologico (considerando la minor accuratezza diagnostica dell' ECG da sforzo nei diabetici, gli stress test riportati sono particolarmente indicati nei casi dubbi).

In caso di negatività è opportuno ripetere tali esami dopo un intervallo di tempo variabile per ciascun paziente (da uno a tre anni).

3. IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEI PAZIENTI CON MALATTIA CORONARICA O ALTRA MALATTIA ATEROSCLEROTICA DIAGNOSTICATA (prevenzione secondaria)

Sono equivalenti di malattia coronaria

- Malattia cerebrovascolare
- Arteriopatia obliterante degli arti inferiori
- Diabete Mellito
- Aneurisma dell'aorta addominale e/o toracica
- Insufficienza renale

Quanto detto sulle modificazioni dello stile di vita nei pazienti senza malattia aterosclerotica conclamata, a maggior ragione va applicato ai pazienti nei quali tale patologia è già stata diagnosticata; l'insorgenza di sintomi o eventi cardiovascolari maggiori è spesso occasione di adesione più motivata ai consigli sulle modificazioni dello stile di vita, da parte dei pazienti.

Sovrappeso e obesità

I pazienti sovrappeso (indice di massa corporea [IMC] >25 kg/m²) od obesi (IMC >30 kg/m²), e in particolare quelli con obesità centrale, sono a rischio aumentato e dovrebbero essere aiutati a perdere peso grazie a una dieta appropriata ed all'aumento dell'attività fisica. La riduzione del peso aiuta inoltre a ridurre la pressione arteriosa, la colesterolemia e la glicemia. La circonferenza

addominale (alla cintura) è un indice clinicamente utile per la diagnosi di obesità e per monitorare la riduzione del peso. Una circonferenza addominale ≥ 102 cm negli uomini e ≥ 88 cm nelle donne è una indicazione alla necessità di un calo ponderale e richiede un intervento intensivo.

Pressione arteriosa

Nei pazienti coronaropatici, la pressione arteriosa desiderabile è stabilmente **al di sotto dei 130/85 mmHg**. Se tali valori pressori non vengono raggiunti con modificazioni dello stile di vita, è necessario prendere in considerazione una terapia farmacologica. Per i pazienti con angina si dovrebbero preferire i beta-bloccanti o, qualora non siano tollerati o non si mostrino efficaci, i calcio antagonisti a lunga durata d'azione, dato che entrambe queste classi di farmaci ridurranno la pressione arteriosa e i sintomi. Dopo infarto miocardico acuto vanno preferiti i beta-bloccanti, dato che questa classe ridurrà anche il rischio di recidive. Sono indicati anche gli ACE-inibitori (e i spartani nei soggetti con intolleranza agli ACE-I) che sono di prima scelta nei pazienti con disfunzione ventricolare e con scompenso cc.

Lipidi ematici

Nei pazienti ad alto rischio i livelli desiderabili di LDL sono **< a 100 mg/dL**, nei pazienti con cardiopatia ischemica o equivalenti i valori desiderabili di LDL sono **< a 70 mg/dl**. Le concentrazioni del colesterolo HDL del Colesterolo non-HDL (colesterolo totale meno colesterolo HDL) e dei trigliceridi vengono utilizzate come obiettivi secondari della terapia. HDL **<40 mg/dl** negli uomini e **<50 mg/dl** nelle donne e trigliceridi a digiuno **>150 mg/dl** sono marker di aumentato rischio coronarico. Si devono preferire le statine, dato che questa classe di farmaci ipolipemizzanti si è dimostrata la più efficace, nei pazienti coronaropatici, per ridurre la morbilità e la mortalità coronarica e prolungare la sopravvivenza. È stato inoltre dimostrato che le statine riducono significativamente il rischio di ictus nei pazienti coronaropatici e con altre localizzazioni di malattia aterosclerotica.

Glicemia

Non è noto se un buon controllo della glicemia riduca il rischio di riacutizzazione sintomatologica o eventi cardiovascolari recidivi nei pazienti diabetici, ma è certo che influenza favorevolmente la malattia microvascolare e le altre complicanze del diabete.

I valori corrispondenti ad un controllo adeguato della glicemia **nel diabete di tipo 1** (insulino-dipendente) sono:

- * glicemia a digiuno 91-120 mg/dl;
- * glicemia post-prandiale (picco) 136-160 mg/dl;
- * HbA1c **<7%**;
- * assenza di ipoglicemie gravi.

Nella maggior parte dei pazienti con **diabete di tipo 2** (non insulino-dipendente) possono essere raggiunti con sicurezza valori anche inferiori, quasi analoghi a quelli dei soggetti non diabetici. Per alcuni pazienti, in particolare gli anziani, sono accettabili valori anche più elevati.

Altre terapie farmacologiche profilattiche

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

- * Aspirina (almeno 75 mg) o altri farmaci antiplastrinici teoricamente in tutti i pazienti;
- * β -bloccanti dopo infarto miocardico acuto;

* ACE-inibitori o sartani nei pazienti con sintomi o segni di scompenso cardiaco al momento dell'infarto miocardico o con disfunzione ventricolare sia sistolica (frazione di eiezione < 40%) sia diastolica (FE >40%)

* anticoagulanti dopo infarto miocardico per pazienti selezionati con aumentato rischio tromboembolico, tra cui i pazienti con infarto anteriore esteso, aneurisma o trombo ventricolare sinistro, tachiaritmie, scompenso cardiaco cronico e i pazienti con eventi tromboembolici in anamnesi.

screening dei parenti stretti

I parenti stretti di pazienti con coronaropatia precoce (uomini <55 anni e donne < 65 anni) dovrebbero essere sottoposti a screening dei fattori di rischio coronarico poichè sono a rischio aumentato di manifestare malattia coronarica.

4. Il Rischio Residuo

Si definisce rischio residuo il rischio di eventi cardiovascolari che persiste nella maggior parte dei pazienti in trattamento farmacologico, nonostante il raggiungimento del target del C-LDL. Tale concetto si estende alla possibilità di incorrere in eventi CVD anche se risultano ottimali i valori pressori nei soggetti con associata ipertensione arteriosa e i livelli di emoglobina glicata nei soggetti diabetici. Gli studi di intervento condotti con farmaci ipolipemizzanti, con modifiche dello stile di vita e con altri interventi non farmacologici (ad esempio Bypass ileale parziale) in prevenzione primaria e secondaria dimostrano la possibilità di ridurre il rischio relativo di eventi in una percentuale compresa tra il 20 ed il 40% ciò significa che il 60-80% degli eventi si verifica nonostante il trattamento. Considerata l'eziologia multifattoriale della malattia cardiovascolare va ricordato che l'intervento sui fattori di rischio deve essere globale e prendere in considerazione tutti quelli eventualmente coesistenti nello stesso soggetto. L'intervento su rischio deve essere globale e non puntiforme ovvero centrato sul singolo FR. Il rischio residuo può essere attribuito alle condizioni seguenti:

- età: l'invecchiamento costituisce il fattore di rischio maggiore e non modificabile pertanto va considerato sempre nel computo del rischio.
- Comorbidità ovvero la presenza di patologie associate che aumentano il rischio (ad esempio nefropatia, malattie autoimmuni, malattie della tiroide ecc sono tutte condizioni che sicuramente comportano per sé un incremento del rischio cardiovascolare di un soggetto pertanto tali condizioni vanno attentamente valutate nell'impostazione del programma terapeutico con il paziente)
- non efficiente riduzione delle LDL (mancato raggiungimento del "target") (vedi capitolo precedente)
- dipendente da altri parametri del profilo lipidico (principalmente TG ed HDL-C). E' noto che bassi livelli di colesterolo HDL così come elevati livelli di trigliceridi rappresentano un fattore di rischio indipendente. Gli studi di intervento controllati in doppio cieco hanno documentato in maniera incontrovertibile che i soggetti a target LDL con livelli insoddisfacenti di HDL colesterolo e/o trigliceridi sviluppavano eventi in maniera significativamente maggiore rispetto a coloro che non presentavano tali anomalie metaboliche. (vedi anche capitolo sulla sindrome metabolica)
- dipendente dalla flogosi che correla con l'instabilità di placca (marcatore di rischio PCR-hs). I soggetti con incremento di alcuni marcatori di flogosi o di aumentato rischio trombotico (PCR ultrasensibile, interleuchina 6, fibrinogeno, omocisteina, ecc) hanno un rischio di eventi elevato, tale dato, documentato chiaramente da una mole di studi; va considerato nella determinazione del rischio.

- variabilità dell'assorbimento del colesterolo. Sia la sintesi sia l'assorbimento del colesterolo sono geneticamente determinati e variano nei diversi soggetti. E' di comune riscontro anche nella pratica clinica che alcuni soggetti rispondono alla terapia statinica meglio di altri a parità di trattamento. In tali casi è ipotizzabile che la inibizione della sintesi del colesterolo indotta dalla statina venga antagonizzata da un incremento dell'assorbimento intestinale del colesterolo. Per tali soggetti si può configurare come più efficace la terapia con più farmaci (associazione statina e fibrato, statina e ezetimibe, statina e acido nicotinico)
- dipendente dalla inadeguata compliance del paziente e/o dalla mancata adesione del MMG al programma terapeutico impostato dallo specialista. A questo proposito si rammenta che l'interruzione immotivata del trattamento comporta sempre e comunque un aumento del rischio analogamente alla riduzione ingiustificata del dosaggio del farmaco. L'instaurare un' alleanza terapeutica chiara con il paziente e con lo specialista oltre che con i familiari può rappresentare un valido supporto.

FATTORI DA CONSIDERARE NEL CONTROLLO DEL RISCHIO RESIDUO

- Fumo
- Ipertensione Arteriosa
- Danno d'organo (Proteinuria, IVS, IMT, ABI ecc.)
- Obesità viscerale
- Inattività
- Alimentazione
- Insulino resistenza
- HDL
- Trigliceridi
- Fattori protrombotici
- Flogosi

5. SINDROME METABOLICA

DEFINIZIONE: Costellazione di fattori di rischio in un individuo secondaria a fattori genetici e/o ambientali che ha come marcatore fenotipico l'obesità centrale e come fattore scatenante il fenomeno della resistenza insulinica.

La sindrome metabolica (SM) è un cluster di alterazioni metaboliche, antropometriche ed emodinamiche che inducono obesità viscerale, ipertensione arteriosa, ipertrigliceridemia, bassi livelli di colesterolo HDL e alterata glicemia basale. Il denominatore comune e primum movens è l'aumento del grasso viscerale che causa insulino-resistenza ed iperinsulinemia, la difficoltà di utilizzo dell'insulina a livello periferico determina una cascata di alterazioni metaboliche tra cui una caratteristica alterazione del profilo lipidico costituita da livelli di trigliceridi superiori a 150mg/dL, HDL inferiori a 40 mg/dL nel maschio ed inferiori a 50 mg/dL nella femmina e LDL con fenotipo piccolo e denso. Queste ultime vanno incontro più facilmente delle LDL non modificate a processi ossidativi. Le LDL ossidate penetrano nello strato sottoendoteliale della parete vasale innescando la cascata di eventi che determinano la formazione dell'ateroma e quindi della placca ateromasica.

La dislipidemia della Sindrome Metabolica definita Triade Lipidica Aterogena si riscontra nella maggior parte dei soggetti con sindrome coronarica acuta, è tipicamente associata al diabete mellito II, si riscontra nelle donne in post-menopausa, nei nefropatici, nella sindrome dell'ovaio policistico. E' documentato che la SM correla significativamente con l'insorgenza di diabete mellito II (l'80% dei soggetti con SM sviluppano negli anni diabete mellito tipo 2). La SM è un predittore indipendente di malattia cardiovascolare. La prevalenza di SM aumenta con l'età. Prima dei 65-70 anni è maggiormente rappresentata nei maschi, dopo tale età prevale nelle femmine. Nella maggior parte dei casi tale alterazione metabolica può essere corretta dalle sole MODIFICHE DELLO STILE DI VITA. Non esiste una terapia specifica per la sindrome

metabolica, per cui è necessario trattare singolarmente ogni fattore di rischio presente, con particolare attenzione all'obesità viscerale, che ha come conseguenze molte delle altre alterazioni. **La diagnosi di SM rappresenta un facile strumento per il MMG e comunque per il clinico che permette di identificare quei soggetti sani ma portatori di alterazioni metaboliche ed emodinamiche che, nel corso degli anni, li esporranno al rischio di sviluppare eventi cardiovascolari con elevata frequenza.** E' importante ricordare che il rischio cardiovascolare è un continuum e pertanto non si annulla per un determinato livello di un fattore di rischio né inizia a un valore prefissato in modo rigido e schematico. E' sempre necessario determinare il rischio cardiovascolare globale di un soggetto piuttosto che concentrare l'intervento sul singolo fattore di rischio. Essendo poi evidente la tendenza dei fattori di rischio a presentarsi in "cluster" nello stesso individuo, identificare e trattare correttamente tali individui è sicuramente più efficace nel prevenire la morbilità e la mortalità cardiovascolare di ogni altro approccio. La possibilità di intervenire precocemente ovvero prima che queste alterazioni diventino francamente patologiche (Ipertensione arteriosa e diabete mellito conclamati, obesità franca) con le sole modifiche dello stile di vita permette al MMG di attuare per primo e in modo efficace e non costoso la prevenzione della malattia cardiovascolare in questi soggetti. E' importante ricordare che la cosiddetta Triade Lipidica Aterogena (LDL piccole e dense, basso HDL colesterolo ed elevati trigliceridi alterazione lipidica caratteristica dei soggetti con SM) si riscontra nel 60% dei soggetti con sindrome coronaria acuta ed è considerata in parte responsabile dell'instabilità di placca che determina gli eventi.

Numerose sono le classificazioni proposte dalle Società Scientifiche Internazionali per definire la SM, tuttavia quella più comunemente utilizzata anche perché di semplice applicazione è quella dell'ATP III (Adult Treatment Panel III del NCEP National Cholesterol Education Program). La presenza di almeno 3 fattori permette di diagnosticare una SM.

**Criteria ATP III
per la diagnosi di Sindrome Metabolica
tre o più dei seguenti:**

Circonferenza vita

>88 cm donna

>102 cm uomo

Trigliceridi

>150 mg/dL

C-HDL

<40 mg/dL nel maschio

<50 mg/dL nella femmina

Pressione arteriosa

≥130/85 mm/Hg (o terapia antipertensiva)

Glicemia a digiuno

≥110 mg/dL (o diagnosi di diabete)

≥100 mg/dL (o diagnosi di diabete) (criterio IDF)

6. RISCHIO CARDIOVASCOLARE E SESSO FEMMINILE

Aterosclerosi e donna

Le Malattie cardiovascolari (CVD) rappresentano anche per il sesso femminile la principale causa di morte, in Italia una donna su due muore per CVD. Il numero di morti per CVD nelle donne è doppio rispetto alle morti per tumore. Pertanto le malattie cardiocerebrovascolari ed in particolare la cardiopatia ischemica che ne rappresenta il 55%, considerate tradizionalmente una patologia “maschile”, costituiscono per le donne in postmenopausa il problema principale: **come confermato dai dati epidemiologici, ammalano e muoiono per queste patologie più donne che uomini**. E' sicuramente vero che a parità di età è maggiore il rischio cardiovascolare del maschio e maggiore sia la morbilità sia la mortalità cardiovascolare, ma mentre nel maschio tale patologia si riscontra in età più precoce nelle femmine ha un' insorgenza ritardata di 10-15 anni, da ciò la maggiore longevità della donna. Ciò però comporta che quando la donna ammalata ha un'età più avanzata ed è più fragile sia per età che per comorbidità. La protezione ormonale nei confronti della CVD dipendente dagli estrogeni si mantiene fino alla menopausa, ma dopo tale periodo il trend si inverte. Dai dati epidemiologici risulta poi che la malattia cerebrovascolare (aterosclerotica e non aterosclerotica) è nettamente prevalente nel sesso femminile e la disabilità che nella maggior parte dei casi ne consegue è maggiore nelle donne che nel maschio. Va infine ricordato che la demenza sia vascolare sia degenerativa è largamente prevalente nel sesso femminile con il carico di disabilità, scarsa qualità di vita e costi sanitari che questa comporta. Pertanto l'intervento preventivo acquista alla luce di tali dati maggiore evidenza. Tuttavia la donna risulta penalizzata rispetto al maschio sia per quel che concerne la diagnosi sia per il trattamento della CVD e dei fattori di rischio correlati.

Prevenzione della malattia cardiovascolare nella donna quando trattare la dislipidemia nella donna?

Come per i soggetti di sesso maschile la scelta terapeutica dipende dal rischio cardiovascolare globale. Tuttavia se si utilizza la carta italiana del rischio elaborata dell'Istituto Superiore di Sanità nell'ambito del “Progetto Cuore” non è possibile calcolare il rischio di una donna di età superiore a 69 anni e, come detto in precedenza, è soprattutto dopo tale età che la maggior parte delle donne ammalano e muoiono di CVD. Se consideriamo i dati dell'osservatorio epidemiologico cardiovascolare relativi al 2007 emerge che solo il 4% degli eventi cardiovascolari si verifica in donne ad alto rischio (ovvero con rischio $\geq 20\%$) mentre ben il 96% degli eventi si verifica in donne a rischio intermedio (tra il 10% e il 20%) o basso (inferiore al 10%): la carta del rischio ci permette di identificare solo la punta dell'iceberg.

“The Iceberg” : come identificare le donne a RCVA elevato?

Nel 30-50% dei casi un ictus o un infarto miocardico fatale rappresentano la prima manifestazione di malattia cardiovascolare. Il 63% delle morti improvvise cardiovascolari delle donne non sono precedute da sintomi. Pertanto uno score $>20\%$ deve essere utilizzato per identificare le donne ad alto rischio ma sicuramente uno score inferiore non è sufficiente per stabilire un RCVA basso. La presenza di un singolo FR in una donna di età superiore a 50 anni si associa a un rischio aumentato di CVD nel corso dell'intera vita. L'evidenza di aterosclerosi subclinica con o senza FR associati, l'inattività fisica, o uno stile di vita scorretto incrementa comunque il RCVA di un soggetto. Partendo da queste premesse come possiamo migliorare la capacità di identificare le donne che avranno eventi? Negli USA è stato introdotto per le donne a rischio intermedio un punteggio di rischio (Reynolds Risk Score) che aggiunge ai parametri usuali utilizzati nel calcolo del rischio anche la familiarità e i livelli di PCR ultrasensibile. Il peso dei fattori genetici è documentato: avere un familiare di 1 grado con malattia cardiovascolare precoce espone ad un rischio anche doppio di ammalare di malattia cardiovascolare, tale rischio diventa di 3-5 volte maggiore qualora i familiari di 1 grado siano 2. Inoltre sono ormai numerose le evidenze che documentano come l'infiammazione sia fortemente implicata nell'insorgenza di eventi coronarici e

cerebrali acuti. Nelle donne a rischio intermedio la determinazione della PCR ultrasensibile è consigliata dalle linee guida internazionali.

(PCR-hs < 1 mg/L =basso rischio, PCR-hs tra 1 e 3 mg/L = rischio intermedio, PCR-hs > 3 MG/L = rischio elevato)

Prevenzione primaria e secondaria

In prevenzione primaria il primo passo è sempre la correzione dello stile di vita. Vanno intraprese le misure necessarie per la sospensione del fumo di sigaretta, va mantenuto un peso corporeo adeguato, attraverso l'adozione di una dieta corretta e l'implementazione dell'attività fisica. Vanno poi corretti gli altri fattori di rischio cardiovascolare: va trattata l'ipertensione arteriosa ed i valori pressori ottimali, anche nel sesso femminile, devono essere inferiori a 130/85 mmHg. Va controllato il diabete, mantenendo i livelli di emoglobina glicata inferiori a 7% (non va scordato che la donna diabetica ha un rischio cardiovascolare maggiore rispetto al maschio diabetico). Va infine considerata la presenza di Sindrome Metabolica che correla con una maggiore incidenza di eventi CVD ed in particolare permette di evidenziare, con l'incremento della circonferenza vita, marcatore fenotipico caratteristico della postmenopausa, una ridotta sensibilità insulinica e la possibilità dell'insorgenza di diabete di tipo 2. Il trattamento della sindrome metabolica, nella maggior parte dei casi, non richiede interventi farmacologici, ma sono sufficienti le sole modifiche dello stile di vita per la correzione dei parametri metabolici ed emodinamici alterati.

Il beneficio del trattamento farmacologico ipolipemizzante in prevenzione primaria e secondaria è evidente sia nei maschi che nelle femmine. Tale beneficio è particolarmente evidente per le donne diabetiche. Purtroppo la maggior parte degli studi relativi alla diagnosi ed al trattamento delle CVD hanno escluso o incluso piccoli numeri di donne e solo il 20% degli studi che hanno incluso donne hanno pubblicato i risultati specifici per sesso; pertanto i test diagnostici e le terapie utilizzate per curare la CVD nelle donne sono basati essenzialmente su condotti principalmente in soggetti di sesso maschile. Nonostante ciò le evidenze relative al beneficio del trattamento ipolipemizzante nel sesso femminile sono molte.

➤La terapia ipolipemizzante con statine riduce significativamente il rischio di CHD in prevenzione secondaria (NNT 26)

➤La riduzione del RR è identica per i 2 sessi e compresa tra 20 e 30%

➤In prevenzione primaria, anche per le donne, studi recenti mostrano un beneficio significativo non solo in termini di riduzione degli eventi CVD ma anche di riduzione della mortalità totale.

Gli studi di intervento con statine indicano chiaramente come la terapia ipolipemizzante nel sesso femminile determini un beneficio sovrapponibile a quello ottenuto nel sesso maschile TALE BENEFICIO E' PIU' MARCATO NELLE DONNE PIU' ANZIANE (ETA' > 60 ANNI).

Pertanto è ragionevole, vantaggioso e appropriato considerare tale trattamento per tutte le donne in prevenzione primaria, con livelli di colesterolo anche modestamente elevati. L'insorgenza degli eventi CVD potrebbe essere ulteriormente ridotta o ritardata qualora il trattamento, anche in prevenzione primaria, nei soggetti di sesso femminile venisse iniziato più precocemente. Inoltre la terapia a lungo termine con statina si è dimostrata sicura, priva di effetti collaterali significativi, e, alla luce dei trial clinici più recenti, non ha comportato alcun rischio in relazione alla insorgenza di neoplasie in entrambi i sessi.

7. RISCHIO CARDIOVASCOLARE E INSUFFICIENZA RENALE

Molti studi evidenziano come la presenza di insufficienza renale cronica aumenti il rischio cardiovascolare globale e, allo stesso modo, i pazienti con elevato rischio cardiovascolare sono a rischio di sviluppare insufficienza renale cronica.

Pertanto il Medico di medicina generale dovrà ricercare i segni precoci di insufficienza renale cronica nei pazienti che presentano un rischio cardiovascolare elevato; nei pazienti con insufficienza renale cronica dovranno essere corretti i fattori che aumentano il rischio cardiovascolare (interventi dietetici, correzione dell'iperlipidemia).

Per identificare i pazienti con IRC non è sufficiente la misura della sola creatininemia in quanto la concentrazione ematica di questa sostanza non dipende esclusivamente dal grado di funzione renale ma anche dalla taglia corporea del paziente. Pertanto, per valutare in modo adeguato la funzione renale si deve ricorrere alla stima del filtrato glomerulare con formule come ad esempio Cockcroft-Gault oppure MDRD:

http://www.kidney.org/professionals/KLS/gfr_calculator.cfm) che tengano conto non solo della creatininemia, ma anche di peso, altezza, età e sesso del paziente

Stadiazione della malattia renale cronica

Stadio	Descrizione	GFR (ml/min)
I	Danno renale (proteinuria e/o ematuria) con GFR normale	>90
II	Lieve riduzione del GFR	89-60
III a	Moderata riduzione del GFR	59-45
III b	Moderata riduzione del GFR	44-30
IV	Severa riduzione del GFR	29-15
V	Insufficienza renale terminale	<15

Dopo aver operato la stadiazione, il MMG indirizzerà al Nefrologo i pazienti a rischio che presentano *evidenza di danno renale*:

- alterazioni urinarie (proteinuria o microalbuminuria e/o microematuria) e/o
- riduzione della funzione renale (Filtrato glomerulare < 60 ml/min).

il Nefrologo completerà l'iter diagnostico-terapeutico e successivamente riaffiderà il paziente al MMG, il quale stabilirà volta per volta, in base ai risultati degli esami ematochimici ed alle condizioni cliniche, se ricorrere nuovamente alla consulenza nefrologica. In linea di massima, il consulto con il nefrologo avrà lo scopo di modificare i trattamenti dietetici e/o farmacologici istituiti nel corso della prima visita, nonché di prescrivere ulteriori approfondimenti diagnostici, se necessari.

I pazienti con malattia renale di stadio IV e V sono presi in carico dallo specialista nefrologo.

	FREQUENZA CONTROLLI		ESAMI LABORATORISTICI E STRUMENTALI
	MMG	NEFROLOGO	
Stadio I (GFR>90ml/min)	1 volta all'anno monitoraggio dei markers di nefropatia (se presenti)	Diagnosi + concordare terapia anti- ipertensiva e/o antiproteinurica	Creatininemia, calcolo del GFR, microalbuminuria/proteinuria, es.urine.
Stadio II (89-60ml/min)	ogni 6-12 mesi	Per la diagnosi e per il maggior controllo, quando non si sono raggiunti gli biettivi target delle linee guida	Creatininemia, calcolo del GFR, azotemia, Na, K, P, Ca, uricemia, glicemia, assetto lipidico, emocromo, PTHi, PCR, emogasanalisi (venoso), es.urine, proteinuria 24h. Eco renale e cardiaca (1 volta all'anno)
Stadio III (59-30ml/min)	ogni 4-6 mesi	In caso di non conformità ai target fissati dalle linee guida	Come sopra + ferritina e sideremia. HBsAg ed Ab anti-HCV; iniziare ciclo vaccinale per epatite B.
Stadio IV (29-15ml/min)	Controllo P.A. ed esame clinico al bisogno	Presenza in carico specialistica	
Stadio V (<15ml/min)	Controllo P.A. ed esame clinico al bisogno	Presenza in carico specialistica	

E' opportuno che il paziente venga inviato allo specialista nefrologo con il referto degli esami e dei controlli effettuati.

Obiettivi terapeutici

- Rallentare la progressione dell'IRC mediante il controllo ottimale dei valori pressori;
- Ridurre la proteinuria;
- Controllare i valori glicemici nei diabetici;
- Correggere la sindrome uremica mediante la riduzione dell'apporto proteico, il controllo del metabolismo Ca-P, la correzione dell'anemia e dell'acidosi metabolica;
- Evitare la malnutrizione;
- Prevenire le complicanze, soprattutto le cardiovascolari, con modificazione degli stili di vita (fumo, obesità, vita sedentaria, ecc) e correzione della dislipidemia;
- Fornire al paziente e ai suoi familiari tutte le informazioni necessarie per poter scegliere insieme la modalità di dialisi (emodialisi extracorporea, dialisi peritoneale) più adatta alle esigenze del caso.
- Programmare per tempo l'inizio della terapia sostitutiva, in modo da consentire l'allestimento dell'accesso vascolare o il posizionamento di un catetere peritoneale.

Schema riassuntivo delle strategie atte a rallentare la progressione ed a prevenire le complicanze dell'IRC:

TIPO DI INTERVENTO	TARGET	COMMENTI
1. Controllo della P.A. e della proteinuria	<130/80	Utilizzare ACE-inibitori o sartani nei pz con nefropatia proteinurica e nei diabetici (indipendentemente dall'ipertensione).(5) I sartani hanno efficacia antipertensiva e antiproteinurica simile a ACE-i con minori effetti collaterali (tosse, iperkaliemia). In caso di aumento creatininemia >20% e/o iperkaliemia >5.5mEq/L persistenti, valutare eventuale sospensione del farmaco ed escludere stenosi a.renale. Ca-antagonisti efficaci e tollerati. L'associazione ACE-i (e/o sartani) e Ca-antagonisti può essere utile se si ottiene un calo della Pressione Arteriosa
2. Controllo del diabete	Hb glicosilata < 7,0%	Nel diabete tipo 1 e tipo 2 monitorare microalbuminuria/proteinuria.
3. Interventi dietetici	Proteine 0.7g/ kg peso corporeo (75% ad alto valore biologico) e circa 35 kcal/kg/die per evitare la malnutrizione. Introito di sale circa 80mEq/die (5g/die).	Dieta utile nel contenere le alterazioni biochimiche (iperazotemia, iperfosforemia, acidosi) e quindi nel ritardare l'ingresso in dialisi. Possibilmente dieta personalizzata elaborata da un dietista, dietro prescrizione del Nefrologo. Verifica periodica di parametri nutrizionali (perdita di peso, BMI, albuminemia, ecc).
4. Correzione dell'anemia (a cura dello specialista)	Hb 11-12g/dl	Utilizzare l'eritropoietina per mantenere questo target. Tenere presente che l'anemia è correlata allo sviluppo di IVS(4). Valutare assetto marziale e somministrare supplementi di ferro e.v. se la saturazione della transferrina è <25% e se la ferritina <100mcg/l.(6,7)
5. Correzione iperlipidemia	Col. Totale <200mg/dl Col. HDL >40mg/dl Col. LDL <100mg/dl Trigliceridi <180mg/dl	Raccomandare dieta ed esercizio fisico. Inibitori della HMG CoA reduttasi (statine). Utili per rallentare progressione IRC anche per un probabile effetto antinfiammatorio (9). Uso di fibrati solo se ipertrigliceridemia severa >500mg/dl.
6. Controllo metabolismo Ca-P	Calcemia 8,4-9,5mg/dl Fosforemia 3,5-5,5mg/dl PTHi <70pg/dl (sta III) 70-110pg/dl (stadio IV) 150-300pg/dl (stadio V)	Ridurre apporto di P con la dieta e se necessario ricorrere a chelanti del fosforo (evitare quelli contenenti alluminio).
7. Correzione acidosi metabolica	Bicarbonatemia (prel.venoso) >22mmol/L	Se necessario consigliare assunzione di bicarbonato di sodio x os per mantenere questo target.

I target su indicati fanno riferimento alle Linee Guida sull'argomento (S.I.N., K/DOQI).

Rallentamento della progressione dell'insufficienza renale cronica

1. Dieta ipoproteica ed ipofosforica

L'impiego della dieta ipoproteica ha un ruolo nella fase di progressione della malattia renale verso l'uremia terminale con necessità di trattamento sostitutivo. Nei grandi anziani uno schema dietetico contenente 0,4 g/Kg di proteine con supplementazione di aminoacidi essenziali o chetoanaloghi consente in alcuni casi di posticipare la necessità dialitica.

2. Trattamento dietetico e farmacologico del diabete mellito tipo I e tipo II

L'interessamento renale nel corso del diabete di tipo I e di tipo II è responsabile della comparsa di uremia terminale con necessità dialitica in circa il 20% dei casi secondo i dati del Registro Lombardo. E' probabile che questa percentuale sia destinata ad aumentare nel tempo a causa dell'incremento di incidenza della malattia diabetica soprattutto di tipo II. Oltre al difettoso controllo del profilo glicemico quotidiano, i fattori specifici di aggravamento della nefropatia diabetica sono: l'entità della proteinuria, l'ipertensione arteriosa e la dislipidemia; mentre gli altri fattori generici di rischio sono: il fumo, il sovrappeso corporeo e la sedentarietà.

Numerose ricerche cliniche dimostrano l'efficacia degli Ace-inibitori e degli inibitori recettoriali dell'Angiotensina II (Sartani), soli o impiegati in associazione, per la riduzione della proteinuria nella nefropatia diabetica.

Il presupposto fisiopatologico di questa terapia si basa sul presupposto che il transito delle proteine attraverso il filtro glomerulare abbia un effetto sclerotizzante il glomerulo ed il riassorbimento tubulare delle proteine ed il loro passaggio nell'interstizio renale induca flogosi e sclerosi interstiziale.

Recenti ricerche cliniche confermano anche l'importanza della correzione della dislipidemia per la prevenzione del rischio cardiovascolare e la riduzione della progressione del danno renale.

Tale correzione, oltre che con opportuno trattamento dietetico, si effettua mediante l'uso delle statine nei diabetici con associata ipercolesterolemia totale ed aumento della frazione LDL-colesterolo non rispondenti alla sola dieta.

Anche in questo caso il monitoraggio della microalbuminuria rappresenta un importante parametro di riferimento in quanto il rilievo di aumentata microalbuminuria costituisce il segno precoce di una nefropatia diabetica incipiente.

In questi pazienti il trattamento con Ace-inibitori associati a Sartani e Statine oltre a normalizzare l'ipertensione arteriosa ha effetto renoprotettivo che si può tradurre nella normalizzazione della microalbuminuria o la riduzione significativa della proteinuria nelle forme in cui la nefropatia è già più avanzata.

3. Trattamento dell'ipertensione arteriosa

L'altra condizione clinica che presenta analogie con il diabete mellito è l'ipertensione arteriosa. Per il trattamento ideale di questa si rimanda alle linee guida.

Modello assistenziale integrato in ambito nefrologico:

1. Pazienti con filtrato glomerulare tra 60 e 90 ml/min o con filtrato glomerulare normale in presenza di anomalie strutturali (fase 1 della nefropatia diabetica, ipertensione arteriosa severa) con lesioni del microcircolo arterioso evidenziate dalla presenza di microalbuminuria

- Il Medico di Medicina Generale (MMG) segnala questi pazienti al Nefrologo che effettua gli esami concordati e rinvia il paziente al MMG.
- Sulla base di un protocollo di monitoraggio e terapia condiviso, inizia il follow up congiunto delle due figure professionali.
- Il MMG a sua discrezione, invierà il paziente alla consulenza del Nefrologo.

2. Pazienti con filtrato glomerulare tra 60 e 30 ml/min

- Il MMG invia il paziente al Nefrologo per l'inquadramento diagnostico-terapeutico.
- Sulla base di un protocollo di terapia condiviso, il Nefrologo segue direttamente tutto il follow up clinico specialistico del paziente, aggiornando il MMG.
- In questa fase le due figure professionali potranno inviare il paziente ai vari consulenti specialisti (cardiologo, neurologo, diabetologo) per le competenze specifiche. Tutte le figure professionali sono tenute a prescrivere sul ricettario regionale l'itinerario da seguire e tutti ricevono informazioni sull'iter del malato.

3. Pazienti con filtrato glomerulare tra 30 e 15 ml/min

- Il paziente ex novo viene preso in carico dal Nefrologo in modo continuativo informando il MMG sul programma terapeutico futuro.

- Viene avviato un programma educativo predialitico
- Vengono, in caso di donazione da vivente, avviati accertamenti per trapianto renale.

4. Pazienti con filtrato glomerulare inferiore a 15 ml/min

- Il paziente ed i familiari sono informati delle opzioni terapeutiche possibili (emodialisi, dialisi peritoneale; ove possibile, trapianto di rene).
- Si illustra e si programma con il paziente l'intervento chirurgico di preparazione dell'accesso vascolare o di inserzione del catetere peritoneale.
- Quando clinicamente compatibile, l'iter degli accertamenti per l'inserimento in lista di attesa per il trapianto renale è avviato più precocemente possibile.
- Ove possibile, viene ricercata una via terapeutica medica conservativa

PRESCRIVIBILITA' DEI FARMACI IPOLIPIDEMIZZANTI

NOTA 13

<p>Ipolipemizzanti:</p> <p>Fibrati:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezafibrato • fenofibrato • gemfibrozil <p>Statine:</p> <ul style="list-style-type: none"> • atorvastatina • fluvastatina • lovastatina • pravastatina • rosuvastatina • simvastatina • simvastatina + ezetimibe <p>Altri:</p> <ul style="list-style-type: none"> • omega 3 etilesteri 	<p><i>La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:</i></p> <p>- dislipidemie familiari:</p> <p>bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, simvastatina + ezetimibe omega 3 etilesteri</p> <p>- ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore (rischio a 10 anni > 20% in base alle Carte di Rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità) (prevenzione primaria) • in soggetti con coronaropatia documentata o pregresso ictus o arteriopatia obliterante periferica o pregresso infarto o diabete (prevenzione secondaria) <p><i>atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, simvastatina + ezetimibe</i></p> <p>- in soggetti con pregresso infarto del miocardio (prevenzione secondaria)</p> <p><i>omega 3 etilesteri</i></p> <p>- iperlipidemie non corrette dalla sola dieta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • indotte da farmaci (immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi) • in pazienti con insufficienza renale cronica <p><i>atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, simvastatina + ezetimibe bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil omega 3 etilesteri</i></p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Background

La corretta alimentazione rappresenta, assieme all'aumento dell'attività fisica ed alla sospensione del fumo, il primo provvedimento da attuare nel controllo del rischio cardiovascolare. Solo dopo tre mesi di dieta adeguatamente proposta al paziente ed eseguita in modo corretto, dopo aver escluso le cause di dislipidemia familiare o dovute ad altre patologie (ad esempio l'ipotiroidismo oppure patologie HIV correlate) si può valutare il Rischio Cardiovascolare Globale Assoluto (RCGA) e, se superiore al 20% a 10 anni, iniziare una terapia ipolipemizzante. Le correzioni delle abitudini alimentari, l'aumento dell'attività fisica insieme con la sospensione del fumo devono essere significativi, permanenti e mantenuti anche quando viene iniziata la terapia farmacologica. L'ultima revisione della nota 13 è stata caratterizzata dall'introduzione delle carte di rischio italiane prodotte dall'Istituto Superiore di Sanità all'interno del Progetto Cuore (www.cuore.iss.it). Nelle carte di rischio italiane si fa riferimento al RCGA stimato a 10 anni sia per gli uomini che per le donne per eventi fatali e non fatali riferibili a malattia cardiovascolare maggiore (in particolare infarto del miocardio sicuro e possibile, morte coronarica, morte improvvisa, ictus e interventi di rivascolarizzazione). A questo proposito è importante ricordare che il calcolo del RCGA per la rimborsabilità delle statine in prevenzione primaria si è basato fino al 2004 su differenti carte di rischio sviluppate su popolazioni statunitensi, carte che tendevano a sovrastimare il RCGA nella nostra popolazione.

Dislipidemie familiari

Le dislipidemie familiari sono malattie su base genetica a carattere autosomico (recessivo, dominante o co-dominante a seconda della malattia) caratterizzate da elevati livelli di alcune frazioni lipidiche del sangue e da una grave e precoce insorgenza di malattia coronarica. Le dislipidemie sono state finora distinte secondo la classificazione di Frederickson, basata sull'individuazione delle frazioni lipoproteiche aumentate. Questa classificazione è stata superata da una genotipica. Ad oggi non sono presenti criteri internazionali consolidati per la diagnosi molecolare di alcune delle forme familiari, pertanto vengono utilizzati algoritmi diagnostici che si basano sulla combinazione di criteri biochimici, clinici ed anamnestici. Tra le forme familiari quelle che più frequentemente si associano a cardiopatia ischemica prematura sono l'ipercolesterolemia familiare, l'iperlipidemia familiare combinata e la disbetalipoproteinemia.

Ipercolesterolemia familiare monogenica (prevalenza 1:500)

Malattia genetica in genere dovuta a mutazioni del gene che codifica il recettore delle LDL.

Per la diagnosi di queste forme, le metodiche di biologia molecolare sono specifiche intorno all'80%, per cui ai fini diagnostici esiste consenso internazionale sull'utilizzo di criteri biochimici, clinici ed anamnestici

I cardini di questi criteri, sostanzialmente condivisi da tutti gli algoritmi diagnostici proposti, includono:

Colesterolemia LDL superiore a 200 mg/dl

più

- *Trasmissione verticale della malattia, documentata dalla presenza di tale alterazione biochimica nei familiari del probando*

(in questo caso l'indagine biomolecolare praticamente sempre conferma la diagnosi)

In assenza di informazioni sul profilo lipidico dei familiari il sospetto è molto forte se insieme alla colesterolemia LDL superiore a 200 mg/dl ci sono:

- *Presenza di xantomatosi tendinea nel probando*

oppure

- *un'anamnesi positiva nei familiari di I grado per cardiopatia ischemica precoce (prima dei 55 anni negli uomini, prima dei 60 nelle donne) o anche se presente grave ipercolesterolemia in bambini prepuberi*

Iperlipidemia combinata familiare (prevalenza 1:100)

Espressione fenotipica collegata a molte variazioni genetiche (nello studio EUFAM se ne sono contate per 27 geni) con meccanismi fisiopatologici legati al metabolismo delle VLDL.

Eziologia non è stata ancora chiarita e i criteri diagnostici sui quali è presente un consenso sono:

- *Colesterolemia LDL superiore a 160 mg/dl e/o trigliceridemia superiore a 200 mg/dl*

più

- *Documentazione nella stessa famiglia (I grado) di più casi di ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia (fenotipi multipli)*

Oppure in assenza di documentazione sui familiari, la dislipidemia è fortemente sospetta in

presenza anamnestica o clinica o strumentale di *arteriosclerosi precoce*.

E' indispensabile per la validità della diagnosi di *iperlipidemia combinata familiare*:

- *Escludere le famiglie in cui siano presenti unicamente ipercolesterolemia o ipertrigliceridemia*
- *Escludere tutte le forme di iperlipidemie secondarie (da malattie endocrine, epato-biliari, renali, da farmaci)*

Disbetalipoproteinemia familiare

Patologia molto rara che si manifesta nei soggetti portatori dell'isoforma apoE2 in modo omozigote <1:10.000.

I criteri diagnostici includono:

- *Valori di colesterolemia e trigliceridemia intorno ai 400 mg/dl per entrambi*
più
- *Presenza di banda larga (broad β alla elettroforesi)*

La presenza di uno di questi fattori aumenta la validità della diagnosi:

- *xantomi tuberosi,*
- *xantomi striati palmari (strie giallastre nelle pieghe interdigitali o sulla superficie palmare delle mani, da considerare molto specifici).*

Avvertenza

I centri specialisti, già identificati per le certificazioni, per le iperlipidemie possono fungere da supporto per la decisione diagnostica e per la soluzione di eventuali quesiti terapeutici.

Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta

Nelle malattie cardiovascolari non è individuabile una causa unica. Sono noti diversi fattori che aumentano nella persona il rischio di sviluppare la malattia e predispongono l'organismo ad ammalarsi. I più importanti sono: abitudine al fumo di sigaretta, diabete, valori elevati della colesterolemia, valori elevati della pressione arteriosa, età e sesso e, inoltre, la scarsa attività fisica, l'obesità e la familiarità alla malattia. L'entità del rischio che ogni persona ha di sviluppare la malattia dipende dalla combinazione dei fattori di rischio o meglio dalla combinazione dei loro livelli; il fattore più importante è l'età, pertanto il rischio aumenta con l'avanzare dell'età, ma, attraverso un sano stile di vita, è possibile mantenerlo a un livello favorevole.

La nuova nota 13 stabilisce per il trattamento ipocolesterolemizzante non un valore soglia verticale ma un valore decisionale basato sul RCGA. Per convenzione internazionale è considerato a rischio elevato un paziente con rischio =20% a 10 anni. Le carte del Progetto Cuore non consentono la valutazione del rischio cardiovascolare per la popolazione con età superiore a 70 anni. Ciò anche in assenza di una serie di studi specificatamente dedicati a questa fascia di età. Per tale motivo si ritiene che in questi casi la valutazione del rischio debba essere lasciata alla valutazione del singolo medico che terrà conto delle comorbidità.

Iperlipidemie non corrette dalla sola dieta

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte dei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC). La National Kidney Foundation, nello stabilire le Linee Guida per il trattamento dell'IRC, ritiene che l'incidenza di danno aterosclerotico in pazienti con IRC sia superiore a quella della popolazione generale. Per tale motivo richiede un accurato controllo dei fattori di rischio, tra cui la dislipidemia. Per pazienti adulti con IRC in stadio 5 (GRF<15ml/min o trattamento sostitutivo della funzione renale) il trattamento farmacologico delle dislipidemie è indicato, nel caso di insuccesso di dieta e cambiamento di abitudini di vita, per livelli di trigliceridi =500 mg/dL con fibrati, per livelli di LDL-C= 130 mg/dL con statine a basse dosi e per livelli di LDL-C<100 mg/dL, trigliceridi =200 mg/dL e colesterolo non HDL (tot C meno HDL-C) =
130 mg/dL.

Le statine sembrano efficaci nella prevenzione di eventi vascolari in pazienti vasculopatici e con moderata IRC e sono in grado di rallentare la progressione della malattia renale. Viene raccomandata la riduzione del dosaggio in funzione del filtrato glomerulare.

Nei pazienti con infezione da HIV, a seguito dell'introduzione della HAART (terapia antiretrovirale di combinazione ad alta efficacia), è frequente l'insorgenza di dislipidemia indotta dai farmaci antiretrovirali che, nel tempo, può contribuire ad un aumento dell'incidenza di eventi cardio-vascolari, sviluppiabili anche in giovane età. Da studi di coorte prospettici, se pur non tutti concordi, emerge un rischio relativo di eventi ischemici vascolari pari a circa 1.25 per anno con incremento progressivo e proporzionale alla durata di esposizione alla terapia antiretrovirale. La prevalenza di dislipidemia nei pazienti HIV positivi è variabile in rapporto al tipo di terapia antiretrovirale, comunque è intorno al 25% per la colesterolemia e oltre il 30% per l'ipertrigliceridemia. Alla luce di questi dati, nella pratica clinica l'utilizzo di farmaci ipolipemizzanti nei pazienti con infezione da HIV in trattamento antiretrovirale si è reso necessario, laddove la riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare "modificabili" non si riveli sufficiente a mantenere i valori di colesterolemia e trigliceridemia entro i limiti consigliati dalla Carta del Rischio Cardiovascolare dell'ISS e laddove, per motivi clinici e/o virologici, non sia sostituibile la terapia antiretrovirale in atto.

Evidenze disponibili

Vengono considerati a rischio elevato i soggetti che, in base alla combinazione dei 6 principali fattori (età, sesso, diabete, fumo, valori di pressione arteriosa e di colesterolemia), abbiano un rischio uguale o maggiore del 20% di sviluppare un evento cardiovascolare nei successivi 10 anni. Tale rischio può essere stimato utilizzando la carta del rischio cardiovascolare elaborata dall'Istituto Superiore di Sanità. In alternativa è possibile utilizzare l'algoritmo elettronico cuore.exe dell'Istituto Superiore di Sanità, scaricabile gratuitamente dal sito del Progetto Cuore, (www.cuore.iss.it). Tale algoritmo è puntuale e considera in aggiunta ai sei fattori della carta la HDL-colesterolemia e la terapia antipertensiva. Starà al giudizio del medico modulare verso il basso la stima del rischio nei pazienti ipercolesterolemici nei quali è già in atto un controllo farmacologico o non farmacologico di altri fattori di rischio (obesità, ipertensione, diabete). In tali casi, il medico potrà decidere quale o quali trattamenti farmacologici privilegiare, anche in base ai livelli dei diversi fattori considerati, non essendo proponibile assumere medicine per ognuno di essi.

Particolari avvertenze

L'uso dei farmaci ipolipemizzanti deve essere continuativo e non occasionale. Lo stesso, comunque, va inserito in un contesto più generale di controllo degli stili di vita (alimentazione, fumo, attività fisica, etc.). La strategia terapeutica (incluso l'impiego delle statine) va definita, in prevenzione primaria, in base alla valutazione del rischio cardiovascolare globale e non di ogni singolo fattore di rischio, facendo riferimento alle Carte di Rischio Cardiovascolare elaborate dall'Istituto Superiore di Sanità all'interno del Progetto Cuore (www.cuore.iss.it). Le Carte del Rischio dell'ISS saranno sottoposte a continua verifica ed aggiornamento e sono collegate con un progetto di ricerca denominato RiACE (Rischio Assoluto Cardiovascolare-Epidemiologia) promosso e finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), per verificare nella pratica assistenziale della Medicina Generale la trasferibilità, l'applicabilità, i carichi assistenziali e gli esiti della prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria.

Cambio qualcosa, rischio di meno

per imparare a vivere e a mangiare meglio, per diminuire i rischi di malattia

LE "BUONE" REGOLE

- Alla base della dieta deve esserci il consumo di cereali integrali, legumi (proteine vegetali), verdura e frutta
- E' bene consumare almeno 5 porzioni al giorno di frutta e verdura
- Pesce: va consumato almeno 2-3- volte la settimana
- Carne: preferire carne bianca 1 o 2 volte la settimana
- Uova: 1 volta la settimana
- Formaggi e latticini: 1 volta la settimana
- Salumi e insaccati: solo all'occasione

E' bene ricordare che:

- la metà delle calorie giornaliere deve essere introdotta con gli zuccheri complessi (amidi) e solo una piccola parte di zuccheri semplici (frutta, zucchero di frutta, glucosio);
- un quarto delle calorie deve essere rappresentato dai grassi e solo in piccola parte da grassi saturi di origine animale;
- le proteine vanno introdotte nell'organismo come proteine vegetali (legumi) e in parte proteine animali (pesce, carni bianche e rosse, uova, formaggi).

Bisogna sempre fare colazione; come spuntino si può consumare della frutta.

a pranzo è bene privilegiare il consumo di cereali;

a cena è invece meglio consumare proteine e solo una piccola porzione di cereali.

Ad ogni pasto è indispensabile assumere verdura cotta o cruda.

ALCUNE NOZIONI

Il nostro organismo ha bisogno di "macronutrienti", cioè di:

- zuccheri (o carboidrati) che possiamo distinguere in semplici o complessi
- lipidi (o grassi) saturi o insaturi
- proteine vegetali o animali

ma ha bisogno anche di micronutrienti cioè di vitamine e sali minerali, oltre che di sostanze che non apportano principi nutritivi, ma sono essenziali per la nostra salute come le fibre, gli enzimi, i pigmenti.

Ogni alimento fornisce all'organismo energia, che noi chiamiamo caloria.

La caloria è la quantità di energia che serve per scaldare 1 gr di acqua da 14,5 a 15,5 gradi centigradi:

1 grammo di proteine fornisce	4 calorie
1 grammo di zuccheri fornisce	3,7 calorie
1 grammo di grassi fornisce	9 calorie
1 grammo di alcool fornisce	7 calorie

I macronutrienti:

GLI ZUCCHERI semplici:

- lo zucchero bianco integrale (contiene più' vitamine e minerali) o raffinato (il comune zucchero da tavola).
- il miele
- gli zuccheri contenuti nella frutta

GLI ZUCCHERI complessi (o carboidrati):

sono contenuti nel pane, nella pasta, nella polenta, nel riso: in tutti i cereali e in tutti gli alimenti fatti con le farine

I GRASSI

Si dividono in:

- **grassi saturi**, di origine animale (carne, latte, latticini, burro, strutto); si presentano solidi a temperatura ambiente
- **insaturi**, di origine vegetale, negli oli, nei semi, nelle noci, ma anche nel pesce. Si presentano liquidi a temperatura ambiente.

Le margarine sono grassi vegetali, che vengono sottoposti ad un particolare trattamento per renderli solidi, diventando molto dannosi per la salute.

LE PROTEINE

Essenziali per la costruzione e la riparazione delle strutture dell'organismo, sono componenti fondamentali delle cellule, permettendo le reazioni chimiche che le fanno funzionare le cellule. Agiscono come ormoni.

L'organismo non è in grado di produrre gli aminoacidi essenziali che devono perciò essere introdotti con i nutrienti.

I NOSTRI FABBISOGNI NUTRIZIONALI

GLI ZUCCHERI devono fornire il 50-60% delle calorie giornaliere, ma solo il 10% di questi deve essere costituito dagli zuccheri semplici. Per il resto il nostro organismo deve utilizzare zuccheri complessi (carboidrati).

LE PROTEINE devono rappresentare il 10-15% delle calorie giornaliere.

I GRASSI devono fornire il 20-30% delle calorie giornaliere, e di questi solo il 10% devono essere fornite da grassi saturi (cioè di origine animale). Potrebbe comunque essere sufficiente un apporto di grassi non superiore al 10% delle calorie giornaliere.

Il fabbisogno dei nutrienti varia con il variare dell'età; la quantità delle calorie da introdurre con la dieta varia a seconda del sesso, dell'età, della corporatura, dell'attività fisica.

Gli alimenti sono

- di origine animale (carne, uova, latticini, pesce, grassi)
- di origine vegetale (cereali e tuberi, legumi, verdure, frutta, oli vegetali e semi oleaginosi)

La carne, il pesce e le uova contengono :

proteine di alta qualità, grassi (sia saturi che insaturi), vitamine del gruppo B e D, ferro.

Il latte e i latticini contengono:

proteine di alta qualità, ma anche grassi saturi, vitamine del gruppo B e vitamine liposolubili, calcio e fosforo.

Grassi da condimento contengono:

grassi saturi e insaturi

acidi grassi essenziali

vitamine liposolubili.

I cereali, i tuberi e i legumi contengono:

zuccheri complessi (amidi), proteine, vitamine del gruppo B, fibre e ferro.

La verdura e la frutta contengono :

acqua, zuccheri semplici, vitamine A-C-K, acido folico, sali minerali, fibre e pigmenti.

COSA DOBBIAMO MANGIARE

I cereali e i legumi devono essere la base della nostra alimentazione.

I CEREALI

Sono cereali: il frumento (grano), il riso, il mais, la segale, l'avena, l'orzo, il farro: facili da conservare, possono essere integrali o raffinati.

Nello strato esterno (strato di crusca) sono contenute **le fibre**: queste, assunte attraverso i cereali integrali, contribuiscono a dare un senso di sazietà con un introito ridotto di calorie, migliorano il funzionamento intestinale, contribuiscono a ridurre il livello di colesterolo nel sangue e quindi il rischio di malattie cardiovascolari. Nei cereali

integrali la co-presenza di fibre rallenta il loro assorbimento intestinale ed essi contribuiscono a mantenere stabili i livelli di glicemia nel sangue.

La **raffinazione** (o "processo di abburattamento") è la trasformazione del chicco in forma finissima, con eliminazione della crusca

Si indica con **tasso di abburattamento** della farina la quantità di prodotto (in kg) ottenuto macinando 100 kg di grano. Tanto più alto è questo indice, tanto più grezza è la farina: si va dalla farina integrale (più scura, con più crusca), alla farina tipo 00 (più bianca, pressoché priva di crusca).

La **farina integrale**, fatta con tutto il germe, è la più completa dal punto di vista nutrizionale

Le **farine dei tipi 1 e 2** sono progressivamente meno bianche e più ricche di crusca, amidi e proteine, si usano per fare il pane e la pizza

La **farina 0**, ancora bianca, ricavata dalle semole, è la farina di prima scelta, con molti amidi e poche proteine; è la migliore per pane e paste fresche

La **farina 00**, bianchissima, è chiamata "fior di farina" perché proviene dalla prima macinazione e dal solo endocarpo (la parte più interna del seme) e non contiene semole né crusca; composta quasi esclusivamente da amido e proteine, risulta però la più povera di proteine, sali minerali, vitamine e fibra.

Nell' endosperma del chicco sono contenuti gli zuccheri complessi (amidi) che rappresentano una eccellente fonte di energia per l'organismo.

Nel germe del grano sono contenute vitamine del gruppo E, del gruppo B, sali minerali (magnesio, selenio, zinco)

Nel gruppo dei cereali sono compresi:

- | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none">• pasta alimentare (grano duro)• pane (integrale, di grano duro o tenero)• grissini, crackers, fette biscottate• farina• semola di frumento | <ul style="list-style-type: none">• farine e fiocchi di riso, orzo, avena e granoturco• distillati• latte di cereali• cous cous• bulghur |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

I LEGUMI

Forniscono circa le stesse calorie dei carboidrati, ma dal doppio al quadruplo di proteine.

In genere sono carenti di "cisteina" un amminoacido che può essere facilmente introdotto mangiando i legumi insieme ai cereali (non raffinati). Il loro contenuto in oligosaccaridi è responsabile dei disturbi alimentari, che possono essere facilmente combattuti con l'ammollo, l'aggiunta di alloro, anice, zenzero oppure aggiungendo bicarbonato (anche "passare" i legumi diminuisce i disturbi intestinali). Fanno parte del gruppo: **fagioli, lenticchie, piselli, soia, fave, ceci, cicerchie.**

E' utile assumere cereali e legumi, preferendo pasta di grano duro o cereali integrali, da 5 a 7 porzioni al giorno, ad esempio:

- pane o fette biscottate a colazione
- pasta o riso e del pane a pranzo
- uno spuntino dolce o salato al pomeriggio
- del pane a cena
- legumi a pranzo o a cena

Non è opportuno introdurre durante lo stesso pasto, cereali e proteine della carne, per i differenti processi digestivi che implicano un differente grado di acidità gastrica.

Una alimentazione basata su cereali e legumi protegge dalle malattie cardiocerebrovascolari, previene diabete e obesità ed è protettrice anche verso alcuni tipi di tumori.

GRASSI o LIPIDI

Sono formati da una molecola di alcool (glicerolo) e 3 molecole di acidi grassi. Sono utilizzati come deposito energetico e hanno compiti strutturali.

I grassi **saturi** sono solidi a temperatura ambiente, di origine animale, non presentano doppi legami. I grassi **insaturi** (oli) sono di origine vegetale, sono liquidi a temperatura ambiente, presentano doppi legami. Anche gli oli di origine vegetale presentano una componente di grassi saturi in quantità variabile dal 10 al 15%.

Condimento	Acidi grassi saturi	Acidi grassi monoinsaturi	Acidi grassi polinsaturi
Burro	58%	27%	3.5%
Olio di oliva	16%	75%	9%
Olio di girasole	11%	34%	55%
Olio di sesamo	14%	40%	42%

Nei paesi in via di sviluppo, i grassi delle diete sono per lo più di origine vegetale e non rappresentano che il 10-20% dell'introito quotidiano; nei paesi industrializzati i grassi rappresentano invece il 30 - 40% delle calorie giornaliere e sono di origine animale (grassi animali, carne, insaccati, latticini e derivati): ciò spiega la maggiore incidenza di malattie cardiocerebrovascolari nel mondo occidentale.

Alimenti	g grasso/ 100 g di prodotto	Acidi grassi saturi	Acidi grassi monoinsaturi	Acidi grassi polinsaturi	Colesterolo totale (mg/100g)
CARNI ROSSE					
Bistecca di manzo	26,28	11,13	11,63	0,97	71,0
Carne di Maiale (costolette)	13,6	4,71	6,06	1,45	60,0
Salame (tipo milano)	30,9	9,82	13,15	5,53	90,0
Prosciutto crudo	18,52	6,62	8,7	1,64	56,0
CARNI BIANCHE E UOVA					
Tacchino	6,8	2,20	2,41	0,19	82,0
Pollo intero	11,0	3,65	4,95	1,66	81,0
Jova (gallina)	11,1	3,31	4,48	1,33	504,0
LATTE E DERIVATI					
Mozzarella di mucca	16,1	10,01	4,55	0,47	50,0
Groviera	29,0	17,44	9,31	1,73	87,0
Parmigiano	25,6	16,89	8,02	0,72	95,0
Latte intero	3,4	2,11	1,10	0,2	14,0
latte parz. scremato	1,8	0,89	0,47	0,08	7,0
Latte scremato	0,2	0,14	0,05	0,01	2,0
Burro	83,4	48,78	23,72	2,75	250,0

Nei grassi sono contenuti acidi grassi essenziali (che il nostro organismo non è in grado di produrre) come l'acido linoleico.

GLI OMEGA 3

Gli acidi grassi essenziali "**omega 3**" sono contenuti in discreta quantità nell'olio di oliva (8%) e nell'olio di sesamo. Sono contenuti in quantità nel pesce.

Tra i principali effetti benefici degli omega 3 troviamo la riduzione della pressione arteriosa, delle reazioni infiammatorie e del colesterolo LDL

Migliorano la fluidità di tutte le membrane cellulari e aumentano la sensibilità insulinica, hanno la capacità di incorporarsi nelle membrane delle cellule cardiache con effetto protettivo.

Per questi motivi è essenziale introdurre il pesce nella dieta almeno 2-3 volte la settimana e preferire sempre gli oli vegetali come condimento. In particolare l'olio di oliva extravergine contiene fenoli e vitamina E, con spiccata attività antiossidante.

Una dieta "sana" deve contenere:

- * cereali, legumi, verdure
- * semi e frutti oleaginosi
- * pesce.

Nella scelta degli oli è necessario leggere attentamente le etichette, in modo da evitare:

- gli oli vegetali non meglio specificati
- gli oli vegetali non idrogenati
- la margarina
- l'olio di palma o di cuore di palma
- l'olio di cocco.

Nella cottura gli oli si comportano in modo diverso perché raggiungono il **punto di fumo** a diverse temperature. Le elevate temperature degradano l'olio trasformando il glicerolo in acroleina; la formazione di acroleina è maggiore quanto più l'olio è ricco di acidi grassi insaturi.

Per la frittura, oltre all'olio extravergine di oliva, è possibile l'utilizzo di olio di arachide.

GLI ZUCCHERI

Il metabolismo degli zuccheri è mediato dalla "insulina" che:

- favorisce l'utilizzazione degli zuccheri da parte dei tessuti
- riduce la liberazione degli acidi grassi dal tessuto adiposo
- blocca la liberazione di zucchero dal fegato e la formazione di glicogeni
- blocca la liberazione nel sangue di trigliceridi da parte del fegato.

In cucina si usano:

zucchero bianco (glucosio)

zucchero integrale: più ricco di minerali (calcio)

miele (fruttosio e glucosio) ricco di vitamine e minerali

sciroppo d'acero (saccarosio) contiene vitamine e minerali.

Non va aggiunto saccarosio come dolcificante perché aumenta la resistenza all'insulina e aumenta i lipidi nel sangue.

I DOLCIFICANTI DI SINTESI

- Saccarina = effetto cancerogeno - non va usata
- Aspartame = ci sono ancora pochi studi sugli effetti a lungo termine

IL MALTO DEI CEREALI

È un prodotto che deriva dalla germogliazione dei cereali (in particolare orzo e riso).

Da questo processo si producono enzimi che scindono le molecole di amidi in molecole semplici, aumentando il sapore dolce.

Il malto contiene:

maltosio (2 molecole di glucosio)

carboidrati complessi

vitamina B

proteine e minerali (calcio, ferro e magnesio)

È un ottimo dolcificante naturale!

LA FRUTTA E LA VERDURA

L'assunzione di frutta e verdura aumenta il senso di ripienezza gastrica e quindi permette di ridurre l'introito calorico, per questo è buona norma iniziare il pasto con una insalata o una zuppa di verdure.

E' opportuno consumare porzioni di frutta e verdura almeno 5 volte al di'.

La frutta e la verdura contengono:

- acqua
- vitamine
- sali minerali
- fibre

La frutta inoltre contiene fruttosio, che viene più facilmente metabolizzato dal nostro organismo.

Nelle noci, mandorle e nocciole sono contenuti grassi. Anche alcuni frutti tropicali contengono grassi vegetali e alte percentuali di zuccheri (ad esempio avocado e banane). In alcuni frutti sono presenti enzimi che favoriscono la digestione e il metabolismo (ananas e papaia).

STRATEGIE PER UNA CORRETTA ALIMENTAZIONE

Ridurre i cibi ricchi di grassi saturi, di proteine animali, di zuccheri semplici e carboidrati raffinati. Consumare liberamente cereali integrali, proteine vegetali, legumi e derivati, ortaggi a foglia e a radice, semi oleaginosi. Fare attenzione all'introduzione di "calorie vuote", cioè che apportano energia ma non apportano nutrienti essenziali.

Attenzione quindi al consumo delle calorie contenute in alcool, bevande zuccherate (tè, caffè, tisane, soft drinks (bibite): una lattina di soft drink contiene circa 10 cucchiaini di zucchero e occorre fare attività fisica moderata per circa 45' per smaltire le calorie apportate da una bevanda in lattina.

Ricordare che per ridurre colesterolo e trigliceridi non basta diminuire i grassi nella dieta (burro, formaggi, salumi e carne rossa) ma occorre anche diminuire il consumo di dolci e zuccheri semplici.

I PRINCIPALI ERRORI QUOTIDIANI

- Non conoscere quello che mangiamo
- Introdurre "calorie vuote" in eccesso
- Non leggere le etichette: spesso i cibi conservati o pronti contengono aggiunta di grassi saturi, latte, zucchero
- Non fare la colazione
- Consumare pochi alimenti protettivi: frutta, verdura, pesce, cereali integrali e legumi
- Consumare troppi alimenti ricchi di proteine e grassi animali
- Introdurre più calorie di quante se ne consumano
- Stare molto davanti alla TV o al computer
- Usare sempre l'auto o l'ascensore

L'ATTIVITA' FISICA

Il rischio di malattie cardiocerebrovascolari è superiore di 1.5 volte nelle persone che non praticano attività motoria.

Sono sufficienti 30 minuti al giorno di attività moderata per combattere efficacemente gli effetti della sedentarietà. L'attività fisica garantisce una protezione nei confronti

- delle patologie cardiovascolari e dell'ictus
- delle dislipidemie (ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, ecc.)
- del sovrappeso e dell'obesità
- dell'ipertensione
- del diabete e delle complicanze del diabete
- dell'osteoporosi
- di alcuni tumori
- del decadimento mentale
- delle disabilità

e in generale rallenta l'invecchiamento e migliora lo stato di benessere psico-fisico, in particolare migliora il tono dell'umore, la forza e la capacità funzionale, il senso di benessere generale.

QUALE ATTIVITA' FISICA?

E' sufficiente camminare regolarmente e di buon passo, meglio se in un parco.

QUANTO CAMMINARE?

Basta camminare 30 minuti 4 o 5 volte la settimana, meglio tutti i giorni.

Si possono percorrere 10.000 passi (2.000 passi di cammino veloce corrisponde a un percorso di 1,5 km in 15'). Occorre che lo sforzo produca una modesta accelerazione del battito cardiaco.

E' possibile frazionare l'attività in percorsi di 10 minuti o più.

Controindicazioni: nessuna!

SMETTERE DI FUMARE

Gli effetti del fumo sono prevalentemente

a livello dell'apparato respiratorio:

- bronchite cronica
- insufficienza respiratoria
- enfisema polmonare
- cancro del polmone

a livello del cuore e del cervello:

- infarto e ictus

a livello delle arterie degli arti inferiori : provoca arteriopatia e tumori:

- della bocca
- della laringe
- della mammella
- dell'esofago
- del polmone

e in piùpeggiora la calvizie, invecchia la cute, provoca impotenza.

SMETTERE DI FUMARE può non essere facile, ma è sempre possibile, guadagnandoci in salute e in quattrini!

COSA SUCCEDERÀ SE NON SI FUMA

- **Dopo 20 minuti** tornano ai livelli normali sia la frequenza del battito cardiaco sia la pressione sanguigna.
- **Dopo due ore** dall'ultima sigaretta, la nicotina inizia ad essere eliminata dal corpo, tramite l'urina.
- **Dopo 8 ore** le quantità di monossido di carbonio in circolo nel sangue diminuiscono e quelle di ossigeno tornano a salire.
- **Dopo 12 ore**, il monossido di carbonio scompare dall'organismo e quindi il sangue è in grado di trasportare più efficacemente l'ossigeno ai tessuti.
- **Dopo una settimana**, tutti i sensi, in particolare il gusto, si acuiscono. L'alito migliora, sono più puliti denti e capelli. Anche la pelle ha un colorito più roseo. Scompaiono i sintomi d'astinenza.
- **Dopo un mese** l'epitelio cigliato delle vie respiratorie, distrutto dal fumo, si ricostruisce e il muco è rimosso dai bronchi. La tosse elimina sostanze dannose. Cala il rischio d'infezioni respiratorie.
- **Dopo un anno**, il rischio di patologia cardiovascolare, cioè infarto o ictus, cala significativamente. Questo perché la nicotina agiva come vasocostrittore sulle arterie, restringendole.
- **Dopo 6/7 anni**, il rischio di sviluppare un tumore ai polmoni smette di crescere e dopo alcuni anni può abbassarsi ai livelli di una persona che non ha mai fumato.
- **Dopo 15 anni** il rischio di problemi coronarici (come l'aterosclerosi) è identico a quello di chi non ha mai fumato.