Un semplice algoritmo per la prevenzione del rischio cardiovascolare e metabolico nella pratica clinica quotidiana

Claudio Borghi[1], Alberto Corsini[2], Ezio Degli Esposti[3], Roberta Di Turi[4], Andrea Giaccari[5], Carlo Giorda[6], Enzo Manzato[7], Gerardo Medea[8], Maria Grazia Modena[9], Raffaele Scalpone[10], Roberto Pontremoli[11], Giorgio Sesti[12]

[1]Cattedra di Medicina Interna, Università degli Studi di Bologna - [2]Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano - [3]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Ferrara - [4]UOC Farmacia Ospedaliera ASL Roma D - [5]Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, [6]S.C. Malattie Metaboliche e Diabetologia Asl Torino 5 - [7]Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Padova - [8]Medico di Medicina Generale, Brescia - [9]U.O. Cardiologia e Dipartimento Emergenza Urgenza, Azienda Ospedaliera Policlinico Università di Modena-Reggio Emilia (UNIMORE) - [10]UOC IDI IRCCS, Roma - [11]Dipartimento di Medicina Interna e Dipartimento Cardionefrologico, Università degli Studi e A.O.U. San Martino, Genova - [12]Università "Magna Graecia", Catanzaro

Le malattie cardiovascolari costituiscono la principale causa di morte in Italia, essendo responsabili del 44% di tutti i decessi. In particolare, in Italia la cardiopatia ischemica è la prima causa di morte, rendendo conto del 28% di tutti i decessi, mentre gli eventi cerebrovascolari sono al terzo posto con il 13%, dopo le neoplasie. La loro crescente prevalenza incide sulla salute pubblica e sulle risorse sanitarie ed economiche. Il Piano Sanitario Nazionale 2011–2013 sottolinea l'importanza delle patologie cardiovascolari, alla luce dei recenti dati ISTAT che riportano come un italiano su quattro sia affetto da malattie cardiovascolari che rappresentano il più importante motivo di disabilità fra gli anziani.

Molti dei fattori di rischio cardiovascolare sono modificabili con cambiamenti dello stile di vita o con efficaci trattamenti farmacologici e uno dei principali fattori di rischio cardiovascolare è certamente il diabete tipo 2 (DMT2). Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato che nelle persone con diabete il rischio di malattie cardiovascolari su base aterosclerotica è aumentato di 2–3 volte e il rischio di mortalità cardiovascolare è 3 volte maggiore, pur considerando altri fattori di rischio indipendenti come l'età, l'ipercolesterolemia, l'ipertensione arteriosa e il fumo.

Nello sviluppo di una strategia terapeutica per il DMT2 va ricordato che l'iperglicemia non si presenta isolata, ma fa parte integrante di una costellazione di alterazioni, definita come sindrome metabolica, che comprende dislipidemia, ipertensione arteriosa, obesità centrale e che tende a manifestarsi nello stesso soggetto, concorrendo a incrementare il rischio cardiovascolare. La considerazione che la dislipidemia e l'ipertensione sono fattori di rischio per coronaropatia aggiuntivi all'iperglicemia nei soggetti con DMT2 pone l'accento sull'importanza del trattamento delle concomi-

FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un **percorso di formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (*http://sidfad.accmed.org*).

Per partecipare al corso occorre:
1. Leggere la rassegna (disponibile anche on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line ai quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

Per ulteriori informazioni: http://sidfad.accmed.org

tanti alterazioni metaboliche e dell'ipertensione presenti nelle persone affette dalla malattia diabetica.

Inoltre, il diabete è la principale causa di insufficienza renale terminale (*end-stage renal disease*) negli Stati Uniti e in Europa. In tutto il mondo la prevalenza dell'insufficienza renale terminale è in crescita, soprattutto per la quota attribuibile alla nefropatia diabetica; ciò è legato in primo luogo all'incremento della prevalenza del DMT2. La nefropatia diabetica comporta una netta riduzione dell'aspettativa di vita dovuta in gran parte a un eccesso di rischio cardiovascolare già prima della comparsa dell'insufficienza renale terminale. Tra i fattori di rischio per lo sviluppo della nefropatia diabetica vi sono non solo la durata del diabete e il grado di controllo glicemico, ma anche i componenti della sindrome metabolica, quali l'ipertensione, la dislipidemia e l'obesità.

In questo scenario è importante che la patologia cardiovascolare-metabolica (CVM) e i fattori di rischio che la sottendono siano diagnosticati con tempestività e che siano prescritte le adeguate cure per il raggiungimento di obiettivi clinici mirati.

Un gruppo di lavoro multidisciplinare, costituito da medici di medicina generale, cardiologi, diabetologi, internisti, nefrologi, farmacologi, farmacisti territoriali e rappresentanti delle associazioni di pazienti, si è riunito per analizzare le criticità della gestione clinica della persona a rischio CVM e per proporre soluzioni pragmatiche e condivise che consentano di migliorare gli *outcomes* clinici.

Il gruppo di lavoro multidisciplinare ha inizialmente individuato i bisogni sia delle persone a rischio CVM sia degli operatori sanitari coinvolti nella gestione del rischio CVM, tenendo conto anche dei costi della gestione sanitaria in un contesto socio-economico in cui non si può prescindere da una corretta allocazione delle risorse.

Il gruppo di lavoro multidisciplinare ha concordato sulla necessità di creare un percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) di facile consultazione basato sulle attuali linee guida internazionali sul rischio CVM (1–15). Queste ultime sono spesso di difficile lettura e quindi vengono disattese per mancanza di tempo, per la scarsa chiarezza, per la difficile applicazione, per l'astrusità degli algoritmi adoperati.

In particolare, nell'ambito della prevenzione/diagnosi/terapia delle malattie cardio-nefro-cerebro-vascolari l'esistenza di numerose linee guida internazionali e nazionali (1–15) per il trattamento dei singoli fattori di rischio, quali l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia e il diabete, impone l'esigenza di una sintesi fra i diversi percorsi diagnostico-terapeutici consigliati.

Il gruppo di lavoro multidisciplinare ha elaborato un PDTA CVM semplice e chiaro in grado di riassumere i percorsi diagnostici, gli obiettivi terapeutici e le strategie di cura della persona a rischio CVM, creando una sintesi delle diverse linee guida (1–15). Il PDTA CVM vuole essere uno strumento utile per la gestione clinica da parte di chi eroga prestazioni sanitarie al fine di rispondere ai bisogni complessi di salute del cittadino e di migliorare la qualità dei servizi sanitari offerti alla popolazione attraverso l'ottimizzazione della sequenza di applicazione delle procedure diagnostiche e terapeutiche - spesso interdisciplinari, basate sulle prove (EBM) - la promozione della continuità assistenziale e l'integrazione fra gli operatori sanitari. Inoltre, il PDTA CVM potrebbe rivelarsi uno strumento efficace per ridurre la variabilità degli interventi diagnostici-terapeutici sia sul singolo paziente (ruolo medico) sia sulla popolazione (ruolo gestionale).

Il PDTA CVM elaborato dal gruppo di lavoro multidisciplinare ha ricevuto, ad oggi, il patrocinio dell'Associazione Italiana per la Difesa degli Interessi dei Diabetici (AID) e delle seguenti società scientifiche: Società Italiana di Diabetologia (SID), Associazione Medici Diabetologi (AMD), Federazione Italiana di Cardiologia (FIC), Società Italiana per la Prevenzione del Rischio Cardiovascolare (SIPREC), Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA), Società Italiana di Nefro-Cardiologia (SINCAR), Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), Società Italiana di Medicina Interna (SIMI), Società Italiana di Nefrologia (SIN), Associazione Italiana di Cardiologia Riabilitativa (GICR-IACPR).

Il PDTA CVM sviluppato dal gruppo di lavoro multidisciplinare (**Figura 1**) si presenta come un algoritmo schematico composto da tre livelli a seconda del paziente preso in considerazione:

1. il soggetto sano
2. il soggetto con almeno un fattore di rischio cardiovascolare
3. il soggetto con diabete mellito.

Una volta scelto il livello di partenza, il PDTA CVM si compone di box contenenti accertamenti diagnostici o interventi terapeutici.

Partendo dal 1° livello, soggetto sano, vengono esaminati i fattori di rischio CVM: tabagismo, attività fisica o abitudini alimentari corrette. In caso di comporta-

Figura 1 **PDTA basato sulle attuali linee guida internazionali sul rischio cardiovascolare-metabolico**

1 Soggetto sano

Abitudine al fumo	Sì
Attività fisica	No
Abitudini alimentari corrette	No

Fumo
astensione dal fumo

Attività fisica
30 minuti di marcia energica almeno 4 volte la settimana

Dieta
Dieta normosodica (<3 g/die), ridotto uso di grassi di origine animale, elevato contenuto di frutta, di verdura e di grassi insaturi

Se presente almeno un fattore di rischio:
Familiarità per eventi CV precoci
Pressione arteriosa: PAS ≥140 e/o PAD ≥90 mmHg
Indice di massa corporea >30 kg/m² o ≥25 kg/m² se con età >45 anni

andare al percorso 2

2 Soggetto con

Almeno 1 fattore di rischio CV

Box 1 - Accertamenti di I livello
- Glicemia a digiuno*
- Colesterolo totale**
- Colesterolo-LDL**
- Colesterolo-HDL**
- Trigliceridemia**
- Creatininemia
- Emocromo***
- Esame delle urine

se presente ipertensione
- Potassiemia
- Stima del GFR tramite equazione CKD-EPI
- ECG
- Albuminuria (rapporto albumina/creatinina)
- Uricemia

Sì → approfondimenti

Box 2 - Accertamenti di II livello (da valutare caso per caso)
- Valutazione ultrasonografica carotidea
- Indice pressorio caviglia/braccio
- Ecocardiogramma
- Curva da carico di glucosio
- Monitoraggio pressione arteriosa delle 24 ore
- ECG da sforzo

Per terapia ipertensione vedere **Tabella A**
Per terapia dislipidemia vedere **Tabella B**

Se presente precedente evento cardiovascolare (infarto o ictus) seguire percorso 2 e aggiungere aspirina o clopidogrel; se presente fibrillazione atriale aggiungere aspirina o anticoagulanti orali a seconda del grado di rischio (CHDS2 score)

Box 3 - Terapia per ipertensione arteriosa
- ACE-i
- ARB (sartani)
- Diuretici
- CA
- BB

(per scelta anti-ipertensivo vedi Tabella A. Follow-up dopo 6 settimane, se i valori pressori non sono a target considerare la terapia di associazione)

No

Tabella A - Scelta dei farmaci anti-ipertensivi in accordo con le linee guida ESH/ESC

Danno d'organo subclinico	
Ipertrofia ventricolare sinistra	ACE-i, sartani, CA
Aterosclerosi asintomatica	ACE-i, CA
Microalbuminuria	ACE-i, sartani
Danno renale	ACE-i, sartani
Eventi patologici	
Pregresso ictus	Terapia anti-ipertensiva efficace
Pregresso IMA	BB, ACE-i, sartani
Angina pectoris	BB, CA
Scompenso cardiaco	Diuretici, ACE-i, sartani, BB, anti-aldosteronici
Fibrillazione atriale parossistica	Sartani, ACE-i
Fibrillazione atriale permanente	BB, CA non diidropiridinici
Insufficienza renale/proteinuria	ACE-i, sartani, diuretici d'ansa
Condizioni specifiche	
Ipertensione sistolica isolata (anziano)	Diuretici, CA
Sindrome metabolica	ACE-i, sartani, CA
Diabete mellito	ACE-i, sartani
Gravidanza	CA, metildopa, BB
Razza nera	Diuretici, CA

Se presente diabete andare a percorso 3

Box 4 - Terapia per dislipidemia
Statine per raggiungimento target LDL (<130 mg/dL no CHD no diabete; <100 mg/dL CHD o diabete; <70mg/dL per CHD + diabete) valutando dose/beneficio e rischio globale (per scelta terapia vedi Tabella B)

Follow-up dopo 6 settimane come indicato da linee guida (max 6 mesi)

LDL non a target → Passare a ezetimibe/simvastatina o associare ezetimibe§

LDL e HDL/TG non a target → Associare fibrato o acido nicotinico/laropiprant

Tabella B

Riduzione attesa di C-LDL	20-25%	26-30%	31-35%	36-40%	41-45%	46-50%	51-55%	56-60%	61-65%
Pravastatina		20	40						
Fluvastatina	20	40	80	80#					
Lovastatina	10	20	40	80					
Simvastatina		10	20	40	80				
Atorvastatina			10	20	40	80			
Rosuvastatina				5	10	20	40		
Ezetimibe/simvastatina						10/10	10/20	10/40	10/80

si riferisce alla forma a rilascio controllato

3 Soggetto con

Diabete mellito

Box 5 - Accertamenti di III livello
Invio al team diabetologico per inquadramento diagnostico/terapeutico e successiva gestione integrata con il MMG

Esame	Esito patologico	Esito non patologico
Fundus oculi	Oculista	Follow-up a 2 anni
Questionario neuropatia + monofilamento	Prove autonomiche, elettroneurografia, terapia su sintomi e dolori	Follow-up a 1 anno
Ispezione piede + indice pressorio caviglia/braccio	Centro di riferimento	Follow-up a 1 anno
Domande di screening della disfunzione erettile	Questionario IIEF, screening CV, terapia	Follow-up a 1 anno
EcoDoppler TSA	Se stenosi grave ECST, angiografia + angiospecialista	Follow-up a 3 anni (a 1 anno se ateromasia o stenosi)
Albuminuria	Terapia con ACE-i o sartani	Follow-up a 1 anno
ECG***	Andare a Box 2	Follow-up a 1 anno

Box 6 - Terapia farmacologica
Obiettivo HbA_{1c} <7%

1° step	Intervento sullo stile di vita per 3 mesi e portare sia i valori pressori sia quelli del C-LDL a target
2° step	Metformina almeno 2 g die
3° step	Metformina almeno 2 g die + TZD, DPP-4, agonisti del recettore del GLP-1, SU o repaglinide (in duplice o triplice ++ associazione)
4° step (ma prescrivibile anche alla diagnosi)	Metformina almeno 2 g die + insulina

Vedi **Tabella A** per ipertensione
Vedi **Tabella B** per dislipidemia
Antiaggregante in prev secondaria

Il presente PDTA non esclude la stima del rischio cardiovascolare globale che va comunque effettuata in accordo con le carte ufficiali del rischio

**da ripetere periodicamente in base al livello di rischio di diabete; **nei soggetti 35-69 anni verificare ogni 1-5 anni; ***esame da chiedere solo se non già disponibile; ++in triplice associazione con MTF + SU o MTF + TZD l'unico DPP-4 autorizzato è il sitagliptin; §nei pazienti in trattamento con una statina che non hanno raggiunto il target di C-LDL raccomandato dalle linee guida*

menti non sani sono suggerite le modifiche di stile di vita: astensione dal fumo, attività fisica (30 minuti di marcia energica almeno 4 volte la settimana) e una dieta normosodica (<3 g/die), con ridotto uso di grassi di origine animale, elevato contenuto di frutta, di verdura e di grassi insaturi.

Invece, nel caso in cui il soggetto presentasse familiarità per eventi CV precoci o pressione arteriosa elevata (sistolica ≥140 e/o diastolica ≥90 mmHg) o indice di massa corporea >25 kg/m^2 con età >45 anni si procede agli accertamenti e agli interventi terapeutici previsti nel 2° livello.

Il primo step del 2° livello, consigliato per un soggetto con almeno un fattore di rischio cardiovascolare, prevede l'esecuzione di una serie di accertamenti diagnostici descritti nel Box 1: glicemia a digiuno, colesterolo totale, colesterolo-LDL, colesterolo-HDL, trigliceridemia, creatininemia, emoglobina, ematocrito ed esame delle urine. Qualora il soggetto fosse iperteso si suggeriscono la misurazione della potassiemia, dell'albuminuria (rapporto albumina/creatinina) e dell'uricemia, la stima della velocità di filtrazione glomerulare (GFR) tramite equazione CKD-EPI e l'esecuzione di un elettrocardiogramma (ECG) (Figura 1, Box 1).

Qualora queste indagini diagnostiche non dovessero risultare normali, si consigliano ulteriori accertamenti di secondo livello descritti nel Box 2: valutazione ultrasonografica carotidea, indice pressorio caviglia/braccio, ecocardiogramma, curva da carico di glucosio, monitoraggio della pressione arteriosa delle 24 ore e ECG da sforzo (Figura 1, Box 2).

Gli interventi terapeutici previsti nel 2° livello, in assenza di diabete mellito e/o eventi cardiovascolari, sono focalizzati sul trattamento dell'ipertensione arteriosa e della dislipidemia, due dei fattori di rischio CVM clinicamente più rilevanti.

Per la scelta del farmaco anti-ipertensivo il gruppo di lavoro multidisciplinare ha adottato i criteri elaborati dalle linee guida dell'*European Society of Hypertension* (ESH) dell'*European Society of Cardiology* (ESC) (ESH/ESC) (11) che raccomandano la classe di farmaco in base alla presenza di danno d'organo, di eventi patologici o di condizioni specifiche (Figura 1, Tabella A). In caso di danno d'organo subclinico si suggerisce l'impiego di: ACE-inibitori (ACE-i), sartani o calcio-antagonisti (CA) in caso di accertata ipertrofia ventricolare sinistra; ACE-inibitori o calcio-antagonisti in caso di aterosclerosi asintomatica; ACE-inibitori o sartani in caso di accertata microalbuminuria; ACE-inibitori o sartani in caso di danno renale (Figura 1, Tabella A).

In caso di eventi patologici si consiglia l'uso di: qualsiasi terapia anti-ipertensiva efficace in caso di pregresso ictus; beta-bloccanti (BB), ACE-inibitori o sartani in caso di pregresso infarto acuto del miocardio (IMA); beta-bloccanti e calcio-antagonisti in caso di *angina pectoris*; diuretici, ACE-inibitori, sartani, beta-bloccanti e anti-aldosteronici in caso di scompenso cardiaco; sartani o ACE-inibitori in caso di fibrillazione atriale parossistica; beta-bloccanti e calcio-antagonisti non diidropiridinici in caso di fibrillazione atriale permanente; ACE-inibitori, sartani e diuretici d'ansa in caso di insufficienza renale/proteinuria (Figura 1, Tabella A).

Quando ci sono condizioni specifiche si raccomanda l'impiego di: diuretici e calcio-antagonisti in caso di ipertensione sistolica isolata (anziano); ACE-inibitori, sartani e calcio-antagonisti in caso di sindrome metabolica; ACE-inibitori o sartani in caso di diabete mellito; calcio-antagonisti, metildopa e beta-bloccanti in caso di gravidanza; diuretici e calcio-antagonisti nei soggetti di razza nera (Figura 1, Tabella A).

È comunque evidenziato (Figura 1, Box 3) che l'obiettivo della terapia anti-ipertensiva è quello di raggiungere e mantenere i livelli target di pressione sistolica e diastolica e che dopo un follow-up di 6 settimane sia da prendere in considerazione una terapia di associazione qualora i valori pressori non fossero a target.

Per quanto concerne la terapia delle dislipidemie il gruppo di lavoro multidisciplinare suggerisce l'uso di statine, con l'obiettivo di ottenere i seguenti valori target di colesterolo-LDL: <130 mg/dL qualora non vi sia una storia di cardiopatia ischemica o di diabete; <100 mg/dL in caso di storia positiva di cardiopatia ischemica o di diabete; <70 mg/dL in caso di storia positiva di cardiopatia ischemica e diabete (Figura 1, Box 4). La terapia con statine dovrà comunque tenere conto della valutazione dose/beneficio e del rischio globale. A tal scopo viene proposto nella Tabella B un diagramma, utile per individuare il farmaco più appropriato, in cui sono riportate le riduzioni attese di colesterolo-LDL in base al tipo di statina e al dosaggio (Figura 1, Tabella B).

È comunque evidenziato che l'obiettivo della terapia con statine è quello di raggiungere e mantenere i livelli target di colesterolo-LDL e che dopo un follow-up di 6 settimane sia da prendere in considerazione una terapia di associazione con ezetimibe qualora i valori di colesterolo-LDL non fossero a target o una terapia di associazione con acido nicotinico/laropiprant o fibrato qualora i valori di colesterolo-LDL, colesterolo-HDL e/o trigliceridi non fossero a target.

In caso di un precedente evento cardiovascolare si

raccomanda di aggiungere una terapia antiaggregante: se è presente un precedente evento cardiovascolare (infarto o ictus) si consiglia di utilizzare aspirina e/o clopidogrel; se è presente fibrillazione atriale si suggerisce di impiegare aspirina o anticoagulanti orali a seconda del grado di rischio (CHDS2 *score*) (16, 17).

Il primo step del 3° livello, consigliato per soggetto affetto da diabete mellito, prevede l'esecuzione di una serie di accertamenti diagnostici di 3° livello descritti nel Box 5, previo invio al team diabetologico per inquadramento diagnostico/terapeutico e successiva gestione integrata con il medico di medicina generale (MMG). Gli accertamenti diagnostici includono (Figura 1, Box 5): *fundus oculi*, questionario per neuropatia ed esame con monofilamento seguiti da prove autonomiche ed elettromiografia in caso di esito patologico, l'ispezione piede e indice pressorio caviglia/braccio, le domande di screening della disfunzione erettile, ecoDoppler dei tronchi sovra-aortici (TSA) e dosaggio dell'albuminuria.

Gli interventi terapeutici multi-step previsti nel 3° livello sono riportati nel Box 6 e hanno come obiettivo il raggiungimento e il mantenimento di un valore di emoglobina glicata (HbA_{1c}) <7%: nel 1° step si raccomandano l'intervento sullo stile di vita per 3 mesi e il conseguimento dei valori target sia per la pressione arteriosa sia per il colesterolo-LDL; nel 2° step si suggerisce in caso di mancato raggiungimento di HbA_{1c} <7% l'uso della metformina con un dosaggio giornaliero di almeno 2 g; nel 3° step si consiglia in caso di mancato raggiungimento di HbA_{1c} <7% l'uso di metformina (almeno 2 g/die) associata a tiazolidinedioni (TZD) o inibitori di dipeptidil-peptidasi (DPP)-4 o agonisti del recettore del *glucagon-like peptide* (GLP)-1 o sulfoniluree (SU) o repaglinide, anche in triplice (l'unico DPP-4 autorizzato in triplice è sitagliptin); nel 4° step si raccomanda in caso di mancato raggiungimento di HbA_{1c} <7% l'uso di metformina (almeno 2 g die) associata a insulina (prescrivibile anche alla diagnosi).

Il gruppo di lavoro multidisciplinare sottolinea comunque l'importanza, alla fine del percorso diagnostico, della stima del rischio cardiovascolare globale in accordo con le carte del rischio del Progetto Cuore (18).

Bibliografia

1. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus: Provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 15: 539–553, 1998.
2. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, Morris R, Zavaroni I, van Dam R, Feskins E, Gabriel R, Diet M, Nilsson P, Hedblad B; European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. Diabetes Metab 28: 364–76, 2002.
3. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol (Adults Treatment Panel III). JAMA 285: 2486–2497, 2001.
4. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 106: 3143–3421, 2002
5. American College of Endocrinology Task Force on the Insulin Resistance Syndrome. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. Endocr Pract 9: 236–252, 2003.
6. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C, American Heart Association, National Heart, Lung, and Blood Institute. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. Circulation 109: 433–438, 2004.
7. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JI, Kahn RA. Clinical Management of Metabolic Syndrome Report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association Conference on Scientific Issues Related to Management. Circulation 109: 551–556, 2004.
8. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 112: 2735–2752, 2005.
9. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: A new worldwide definition. Lancet 366: 1059–1062, 2005.
10. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr, International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, Hational Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention;

National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Circulation 120: 1640–1645, 2009.

11. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Kjeldsen SE, Erdine S, Narkiewicz K, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Cifkova R, Dominiczak A, Fagard R, Heagerty AM, Laurent S, Lindholm LH, Mancia G, Manolis A, Nilsson PM, Redon J, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, Viigimaa M, Filippatos G, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Kiowski W, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Viigimaa M, Waeber B, Williams B, Zamorano JL, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 28: 1462–1536, 2007.
12. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, Foster E, Hlatky MA, Hodgson JM, Kushner FG, Lauer MS, Shaw LJ, Smith SC Jr, Taylor AJ, Weintraub WS, Wenger NK, Jacobs AK, Smith SC Jr, Anderson JL, Albert N, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Guyton RA, Halperin JL, Hochman JS, Kushner FG, Nishimura R, Ohman EM, Page RL, Stevenson WG, Tarkington LG, Yancy CW; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 56: e50–103, 2010. Circulation 122: 2748–2764, 2010.
13. International Diabetes Federation. Global Guidelines for Type 2 Diabetes. 2005. http://www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf
14. American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes 2011. Diabetes Care 34 (Suppl 1): S11–61, 2011.
15. Bruno G, De Micheli A, Frontoni S, Monge L; on behalf of SID-AMD Working Group on the Standards of Care for Diabetes. Highlights from "Italian Standards of Care for Diabetes Mellitus 2009-2010". Nutr Metab Cardiovasc Dis 21: 302–314, 2011.
16. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA 285: 2864–2870, 2001.
17. Gage BF, van Walraven C, Pearce L, et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: Stroke risk stratification in patients taking aspirin. Circulation 110: 2287–2292, 2004.
18. Carte del rischio cardiovascolare ISS. http://www.cuore.iss.it.