

# Medicina Italia

## Internal and Emergency Medicine

### L'obesità addominale: la "fenice" della sindrome metabolica?

Pietro Amedeo MODESTI, Cristina BAZZINI

*Dipartimento di Area Critica Medico Chirurgica, Università degli Studi di Firenze, Firenze*

#### **A che serve al medico il rischio cardiovascolare?**

Le due classiche domande che il medico si pone quando deve decidere se iniziare un trattamento (non farmacologico o farmacologico) nel campo della prevenzione cardiovascolare "quando devo iniziare il trattamento?" e "fino a dove mi devo spingere nella correzione del fattore di rischio?", non hanno più risposte assolute. Le varie linee guida non indicano più dei valori soglia o dei bersagli terapeutici fissi, ma momenti di inizio e bersagli cambiano in base alle caratteristiche del paziente e, più precisamente, in base alla probabilità che il paziente abbia un evento cardiaco o cardiovascolare fatale o non fatale nei prossimi 10 anni. Infatti, come è stato ormai dimostrato in una serie di studi clinici, la possibilità di ridurre un evento (ad esempio, la mortalità) con la stessa entità di correzione del fattore di rischio (ad esempio, la stessa riduzione di pressione arteriosa o di colesterolemia) è tanto maggiore quanto più alta è la mortalità del gruppo di pazienti che sto trattando. La relazione tra fattore di rischio e mortalità (ma lo stesso vale anche per ictus o infarto miocardico) infatti non è lineare, ma ha un andamento di tipo logaritmico. Quindi i vantaggi del trattamento (ad esempio, dell'ipertensione o dell'ipercolesterolemia) non dipendono solo

dalla riduzione assoluta di quel parametro, ma soprattutto dalle caratteristiche del paziente. Così, nei soggetti ad alto rischio (alta probabilità di mortalità o di evento non fatale nei prossimi 10 anni) è utile iniziare il trattamento, ad esempio, con farmaci che hanno un'azione antiipertensiva, anche se i valori pressori sono ai limiti della norma. Inoltre in questi soggetti si ha il massimo vantaggio spingendo la correzione più in basso rispetto ai limiti considerati normali. Secondo le attuali linee guida della ESH/ESC [1] l'obiettivo è di raggiungere i 130/80 mmHg in tutti i pazienti ad alto rischio come nei diabetici, nei pazienti con nefropatia o proteinuria e nei pazienti che hanno avuto uno stroke o un infarto miocardico.

Negli studi clinici il rischio del gruppo di pazienti considerato può essere facilmente ricavato dalla mortalità del gruppo placebo, ma come fare nel singolo paziente che abbiamo di fronte? Dal momento della nascita di queste evidenze, è quindi cresciuta l'attenzione per definire quali siano i fattori che hanno un ruolo nel condizionare la prognosi del paziente.

Secondo l'ATP III alcune condizioni comportano un rischio di morte cardiovascolare maggiore del 2% all'anno, e cioè maggiore del 20% a 10 anni:

a) *cardiopatía ischemica (Coronary Artery Disease, CAD)* manifesta che comprende pazienti che hanno già manifestato sindromi coronariche acute quali angina instabile e infarto miocardico, angina da sforzo e procedure di rivascolarizzazione miocardica (*Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty, PTCA* o *Coronary Artery Bypass Grafting, CABG*); b) *equivalenti di CAD* che comprendono malattia vascolare periferica (definita dal rapporto pressione caviglie/braccia >0,9), aneurisma aortico addominale e malattia carotidea (pregresso TIA, stroke o stenosi >50%); diabete; aggregazione di fattori di rischio multipli.

Avere un'arteriopatía degli arti inferiori o il diabete era come avere avuto un infarto miocardico. Era già noto che la presenza di diabete pone il paziente in una condizione d'alto rischio cardiovascolare, specie nella donna dove la presenza di diabete annulla l'effetto protettivo legato al sesso. Il rischio di eventi cardiovascolari fatali aggiustato per l'età è infatti 2 volte maggiore nell'uomo, ma è fino a 5 volte maggiore nella donna diabetica rispetto alla popolazione generale.

Più di recente è emerso che non solo i pazienti diabetici, ma anche i pazienti con alterata glicemia a digiuno, hanno un rischio aumentato di sviluppare malattie cardiovascolari. Per questo motivo i valori normali della glicemia sono stati recentemente modificati dalla *American Diabetes Association* (da 110 mg/dl a 100 mg/dl) [2]. Così il gruppo intermedio di soggetti che, pur non raggiungendo i criteri previsti per la diagnosi di diabete (glicemia a digiuno >126 mg/dl), ha una glicemia al di sopra dei valori normali è diventato molto più ampio. Questo gruppo, alterata glicemia a digiuno (*Impaired Fasting Glucose, IFG*), si caratterizza per avere valori di glicemia  $\geq 100$  mg/dl (5,6 mmol/l), ma <126 mg/dl (7,0 mmol/l) o un valore a 2 ore dopo la somministrazione di un carico di glucosio  $\geq 140$  mg/dl (7,8 mmol/l) ma <200 mg/dl (11,1 mmol/l).

### La sindrome metabolica

Tra le condizioni previste dall'ATPIII come equivalenti di cardiopatía ischemica era presente una aggregazione di fattori di rischio che venivano aggregati secondo l'algoritmo di Framingham. Ma già nel 1998, l'Organizzazione Mondiale della Sanità aveva proposto un altro concetto, quello della Sindrome Metabolica, che era definita sulla base di una ridotta sensibilità tissutale all'azione dell'insulina (Tabella 1) [3]. I criteri per identificare la resistenza all'insulina, tuttavia, sono inapplicabili alla pratica clinica quotidiana, richiedendo indagini mediche invasive e costose. Per questi motivi nel 2001 il *National Cholesterol Education Program (NCP-ATPIII)* ha elaborato una visione diversa della Sindrome Metabolica basata non su una impostazione fisiopatologia, ma sul concetto di aggregazione di fattori di rischio [4]. La definizione è facilmente applicabile nella routine clinica; richiede solo alcuni semplici esami ematici, un metro e uno sfigmomanometro (il comune apparecchio utilizzato per misurare la pressione arteriosa) (Tabella 2). Inoltre nella classificazione proposta dal NCP-

**Tabella 1.** I criteri previsti dall'OMS per la diagnosi di sindrome metabolica prevedono la presenza di insulino resistenza più' almeno due degli altri criteri:

- 1) Insulino-resistenza definita come:
  - presenza di diabete;
  - alterata glicemia a digiuno (110–126 mg/dl) (IFG);
  - ridotta tolleranza al glucosio (140–2000 mg/dl a 2 ore dopo la curva da cardico) (IGT);
  - utilizzazione di glucosio valutata con clamp insulinico <25° percentile o misura dell' insulino resistenza con *Homeostasis-Model Assessment* (insulina a digiuno/glicemia a digiuno x 22,5) >75° percentile, misurato in soggetti senza anomalie metaboliche.
- 2) BMI >30 kg/m<sup>2</sup> e/o rapporto vita-fianchi >0,9 negli uomini, o >0,85 nelle donne.
- 3) Trigliceridi  $\geq 150$  mg/dL e/o Colesterolo HDL <35 mg/dL negli uomini o <39 mg/dL nelle donne.
- 4) Terapia antiipertensiva e/o ipertensione (pressione arteriosa >140/90 mmHg).
- 5) Escrezione urinaria di albumina  $\geq 20$   $\mu$ g/min o rapporto albumina/creatinina nelle urine  $\geq 30$  mg/g.

**Tabella 2.** Criteri previsti dall'ATP III. Sindrome metabolica in presenza di almeno tre dei seguenti elementi

1. Circonferenza della vita > 102 cm negli uomini o >88 cm nelle donne.
2. Ipertrigliceridemia (>150 mg/dL).
3. HDL colesterolo ridotto (<40 mg/dL negli uomini e <50 mg/dL nelle donne).
4. Pressione arteriosa sistolica >130 mmHg o diastolica >80 mmHg.
5. Glicemia a digiuno >110 mg /dL

**Tabella 3.** Definizione di Sindrome Metabolica secondo l'*International Diabetes Federation*

- Obesità addominale (o BMI >30 kg/m<sup>2</sup>)  
 Circonferenza addominale (specifica per le varie etnie)  
 Più due dei seguenti:  
 Trigliceridi >150 mg/dL (1.7 mmol/L)  
*HDL-cholesterol*  
 <40 mg/dL (1.03 mmol/L) negli uomini  
 <50 mg/dL (1.29 mmol/L) nelle donne  
 Pressione arteriosa in trattamento o >130/80 mmHg  
 Diagnosi di diabete o Glicemia a digiuno >100 mg/dL (5.6 mmol/L)

ATPIII, i valori di pressione arteriosa richiesti sono più bassi di quelli previsti dall'OMS, e la circonferenza addominale ha sostituito la presenza di microalbuminuria e il rapporto vita-fianchi. In questi anni la definizione di Sindrome Metabolica ha continuato a evolversi. D'altra parte ciò non deve meravigliarci dal momento che la definizione di normalità per alcune variabili biologiche si è spostata verso valori sempre più bassi sulla base delle sempre maggiori evidenze scientifiche. La definizione della *International Diabetes Federation* incorporava queste ultime considerazioni (Tabella 3) [5], così come la

recente definizione dell'EHS/ESC [1]. Anche se queste definizioni sono più moderne (ambidue considerano valori di glicemia più bassi e l'IDF mette al centro della definizione il ruolo della obesità addominale), i dati più numerosi sia in termini di prevalenza sulla popolazione, sia in termini di capacità di predire la mortalità cardiovascolari sono ricavabili dagli studi condotti con la definizione dell'NCP-ATPIII.

Secondo i dati dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare Italiano, raccolti su 9712 persone di età compresa tra i 35 e i 74 anni in 51 centri ospedalieri pubblici distribuiti sul territorio nazionale, la prevalenza di sindrome metabolica (definita secondo i criteri del NCP-ATPIII) è del 23% [6]. Una prevalenza simile, intorno al 20%, è stata riscontrata anche in altri studi condotti in aree più circoscritte del territorio nazionale [6–10].

### **Sindrome metabolica e rischio cardiovascolare**

In cosa si traduce la diagnosi di Sindrome Metabolica? Cosa comporta per il paziente? Che deve fare il medico?

Secondo alcuni studi prospettici la sindrome metabolica è associata a un aumento della mortalità totale e della mortalità cardiovascolare e quindi la diagnosi individuerrebbe pazienti ad alto rischio [11–13]. Tuttavia all'interno di tutte le definizioni di sindrome metabolica permangono degli elementi che rendono difficile effettuare una stima univoca del profilo di rischio. Infatti tutte le definizioni comprendono nella diagnosi anche tutti i pazienti diabetici e tutti gli ipertesi gravi (in trattamento o non in trattamento farmacologico). Queste due condizioni comportano di per sé un importante aumento della mortalità cardiovascolare; se queste categorie di pazienti vengono tenute distinte, la mortalità legata alla sindrome metabolica si riduce [11, 12]. Questo dato è emerso anche da una recente analisi dei dati dello studio PAMELA che ha mostrato che sebbene la sindrome metabolica fosse un significativo predittore di morte cardiovascolare, le due componenti che, pesavano maggiormente sulla mortalità erano l'iperlipidemia e l'ipertensione [14]. Da un punto di vista pratico vuol dire che se il paziente con Sindrome Metabolica è iperteso o diabetico, deve essere trattato avendo come guida questi due elementi.

Anche per questi motivi recentemente è in corso un dibattito sull'utilità e validità clinica della definizione di sindrome metabolica e, se alcuni ritengono che sia un utile strumento, altri ne negano il valore [15]. Gran parte dei motivi del dibattito sono legati alla presenza del conflitto delle due anime che sono state dietro alla nascita della Sindrome Metabolica. Essa è nata in ambito diabetologico, con precise basi fisiopatologiche (insulino-resistenza); ha però finito per acquisire, principalmente in ambito cardiologico, il significato di aggregazione di fattori di rischio. In questo senso ha mostrato alcuni limiti quando messa in confronto a fattori di rischio come diabete e ipertensione arteriosa che sono in realtà compresi in tutte le definizioni.

Tuttavia nonostante questi limiti il vero valore della Sindrome Metabolica nella pratica clinica è la sua funzione di guida per il medico a considerare insieme elementi che era abituato a valutare come separati e a impiegare contemporaneamente strategie diverse, agendo ad ampio spettro, con lo scopo di migliorare lo stato di salute del singolo paziente. Inoltre, ha il valore di attirare l'interesse su un elemento come l'obesità che sta acquisendo una sempre maggiore prevalenza non solo nei paesi sviluppati anche nelle popolazioni di altre parti del mondo, tanto da parlare di una nuova epidemia.

### **Obesità, una nuova epidemia**

Sulla base del calcolo dell'indice di massa corporea (*Body Mass Index* o BMI), che si ottiene dividendo il peso corporeo per l'altezza (in metri) elevata al quadrato, si distinguono:

- normopeso: BMI da 18.5 a 24.9 Kg/m<sup>2</sup>;
- sovrappeso: BMI da 25.0 a 29.9 Kg/m<sup>2</sup>;
- obesità moderata: BMI da 30.0 a 34.9 Kg/m<sup>2</sup>;
- obesità grave: BMI superiore a 35 Kg/m<sup>2</sup>.

Attualmente negli USA il 66% degli adulti sono sovrappeso od obesi con aumenti allarmanti negli ultimi 30 anni. L'aumento annuale di prevalenza va dallo 0,3% allo 0,9% nei vari gruppi e per il 2015 è attesa una prevalenza di sovrappeso del 75% e di obesità del 41% [16]. Le minoranze etniche e i gruppi appartenenti ai più bassi strati socio economici sono i più colpiti. In Italia secondo i dati dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare Italiano relativi al 2004 [6] il 50% degli uomini e il 34% delle donne sono sovrappeso con percentuali di obesità rispettivamente del 18% e del 22%. Il dato più allarmante è il continuo aumento della prevalenza dell'obesità infantile. La prevalenza di obesità è in continuo aumento non solo nei Paesi sviluppati, ma anche nei Paesi in via di sviluppo.

L'Asia è considerata l'epicentro di questa epidemia mondiale [17]. Senza dubbio la rapida crescita che si è avuta in Asia in questi anni è stata legata ai cambiamenti socio-economici. Nella Corea del Sud il prodotto interno lordo è aumentato di 17 volte dal 1962 al 1996 [17]. Durante questo periodo la presenza di fibre vegetali nella dieta è scesa dal 97% al 79%, mentre il consumo di carne è aumentato di 7 volte. Così anche il consumo di grassi è salito dal 6% al 18,8%. Dati simili si sono registrati anche in Giappone. La progressiva urbanizzazione e il miglioramento delle condizioni di vita non sembrano però sufficienti a giustificare questa epidemia asiatica che è probabilmente legata anche a fattori genetici. Infatti, se consideriamo la relazione tra diabete e obesità, nei Paesi asiatici in via di sviluppo emergono alcune discordanze. Anche se la prevalenza di diabete in Asia è in continuo aumento i cambiamenti sono diversi da paese a paese. L'India ha la prevalenza di diabete più alta (12,1%) tra tutti i paesi asiatici, seguita dalla Cina, e questi paesi probabilmente manterranno il primato anche oltre il 2025, anno in cui le

attuali stime di crescita indicano che in ciascuno dei due paesi saranno raggiunti i 20 milioni di individui diabetici. L'India ha invece il più basso tasso di obesità (2,2%) insieme alle Filippine (3,2%), mentre il più alto tasso di obesità è in Thailandia (6,8%). L'obesità rilevata con il BMI non sembra quindi avere una così stretta relazione con lo sviluppo di diabete in Asia. Infatti è la percentuale di grasso corporeo più che il BMI a essere in relazione con lo sviluppo di diabete, ed esistono delle importanti differenze nella distribuzione del grasso negli asiatici rispetto agli africani o ai caucasici. A parità di età, sesso e BMI, gli africani hanno una più bassa percentuale di grasso corporeo rispetto agli europei, mentre negli asiatici le percentuali sono più alte. Nei soggetti europei un BMI di 30 corrisponde a una percentuale di grasso corporeo del 25% negli uomini e del 30% nelle donne. Nei cinesi un 25% di grasso corporeo negli uomini e 32% nelle donne si raggiunge già per un BMI di 21. Quindi il BMI non sembra essere un indice sufficientemente indicativo per stimare differenze nella presenza di grasso tra le popolazioni. Infatti, a parità di BMI gli asiatici hanno una più alta prevalenza di obesità addominale rispetto agli europei [18, 19]. Quindi la relazione tra obesità e sviluppo di diabete non si ricava considerando il BMI, ma piuttosto considerando i valori di obesità addominale. Questi dati sembrano suggerire che le popolazioni asiatiche abbiano una più alta predisposizione alla insulino-resistenza per livelli di obesità più bassi rispetto agli europei [18, 19]. Per questo è stato necessario stabilire diversi valori di normalità per l'obesità addominale in base al gruppo etnico di appartenenza.

La conoscenza di queste differenze tra gruppi etnici sono importanti anche per un medico europeo specie in relazione alle ondate migratorie. La Gran Bretagna accoglie gli immigrati inserendoli nel servizio sanitario nazionale e così facendo si fa carico delle complicanze cardiovascolari a cui questi soggetti andranno incontro negli anni per lo sviluppo delle patologie croniche [20]. Alcuni studi condotti in Gran Bretagna hanno confermato che, anche in Europa, la prevalenza di diabete e ipertensione è molto più alta nei soggetti provenienti dal sud est asiatico rispetto ai nativi inglesi (4,2 e 2,6 volte rispettivamente). Questo si aggiunge ai dati già noti sulla popolazione di origine africana che, rispetto agli europei, ha una prevalenza di diabete e ipertensione più alta rispettivamente di 2,8 e 4,9 volte [21]. La classe medica europea non ha però ancora acquisito queste differenze di predisposizione verso le patologie dismetaboliche degli asiatici e così la popolazione asiatica immigrata in Europa sta divenendo nei nostri paesi una nuova popolazione ad alto rischio [22]. Un soggetto di origine africana che esce dai nostri ambulatori ha una probabilità dell'11,8% che non gli sia riconosciuta l'ipertensione arteriosa (circa la metà di un caucasico che è del 21,5%) [20]. Ma questa percentuale sale al 26,9% se chi esce dall'ambulatorio proviene dal sud est asiatico [20].

### **Obesità e rischio cardiovascolare. I limiti del BMI**

È noto che la riduzione del peso corporeo è associata a un miglioramento del profilo di rischio cardiovascolare. Per ogni kg di peso perso si ha una riduzione di 1,05 mmHg (95% CI, da 1,43 a 0,66) per la sistolica e di 0,92 mmHg (95% CI, da 1,28 a 0,55) per la pressione diastolica [23]. Sulla base di questi dati la riduzione del peso corporeo è ora strettamente consigliata dalle attuali linee guida per il trattamento dell'ipertensione [1]. Quindi l'obesità ha un peso importante nel condizionare i fattori di rischio per la cardiopatia ischemica, ma in realtà alcuni dati sembrano indicare che la sua relazione con lo sviluppo di cardiopatia ischemica sia indiretta.

Storicamente l'obesità è stata considerata come un importante fattore di rischio cardiovascolare. Tuttavia negli studi epidemiologici la associazione tra BMI e rischio di cardiopatia ischemica è risultata modesta [24]. In uno studio condotto in Scozia su oltre 15000 individui con un follow-up di circa 20 anni, l'obesità (definita come BMI > 30 Kg/m<sup>2</sup>) comportava un significativo, ma lieve, aumento del rischio di ospedalizzazione per cardiopatia ischemica (1,6 volte; 95% CL: 1,3–1,9 volte), per infarto miocardico (di 1,5 volte; 1,2–1,9), per stroke (di 1,5 volte; 1,1–2) e per insufficienza cardiaca (di 2,7 volte; 2–3,8) rispetto al gruppo di soggetti con BMI normale. In uomini di mezza età l'obesità era quindi responsabile di 9 morti cardiovascolari in più e 36 ricoveri in ospedale in più per ogni 100 persone nel corso dei seguenti 20 anni. Nelle donne questi valori erano rispettivamente di 7 e 28 [25].

Alcuni studi hanno indagato la relazione tra obesità e mortalità. Tra questi il *Nurse's Health Study*, ha seguito 115 195 donne senza malattia cardiovascolare al momento dell'arruolamento con un follow-up di 16 anni [26]. Il gruppo con basso BMI aveva un aumento della mortalità per tutte le cause, ma questo aumento scompariva se si considerava solo la popolazione delle donne non fumatrici. In una analisi multivariata un BMI maggiore di 29, era associato con un rischio relativo di 2,1 di mortalità per tutte le cause e di 4,6 per la mortalità da cardiopatia ischemica. Tuttavia questi alti valori di rischio relativo di mortalità si riducevano molto (pur rimanendo significativi) quando i dati erano controllati per ipertensione, diabete, ipercolesterolemia.

Negli studi che hanno indagato la relazione tra obesità e mortalità devono essere considerati alcuni problemi metodologici. In primo luogo, i pazienti tendono a perdere peso in occasione di patologie con esito fatale (cachessia neoplastica) e questo può essere responsabile della maggiore mortalità osservata nei gruppi con più basso BMI. In due studi di coorte, dopo aggiustamento per la perdita del grasso, la perdita di peso era associata con un aumento della mortalità. Al contrario, dopo l'aggiustamento per la perdita di peso, la perdita di grasso era associata con una riduzione del rischio di mortalità [27]. In secondo luogo deve essere considerato il ruolo aggiuntivo di alcune importanti variabili confondenti. Ad

esempio, tra i soggetti con basso BMI è più alta la percentuale di fumatori che sono portatori di un più alto rischio di mortalità rispetto ai non fumatori. Il terzo elemento è legato ad alcuni problemi di tipo metodologico nell'analisi statistica. La pratica di controllare i fattori e quindi di cercare di separare l'effetto delle varie variabili, può portare a rimuovere (o a limitare il peso, di alcuni elementi che in realtà non sono indipendenti, ma sono il risultato dell'obesità. Questo potrebbe portare alla conclusione che l'obesità non complicata sia una condizione benigna.

Questa impressione potrebbe essere rafforzata anche dagli studi condotti arruolando pazienti già affetti da cardiopatia ischemica. In questi l'obesità, definita in base al BMI, di per sé non sembra favorire la probabilità di andare incontro ad un nuovo evento. Una rassegna sistematica condotta su tutti gli studi di coorte disponibili per un totale di oltre 250 000 soggetti con cardiopatia ischemica indica che i soggetti sovrappeso e quelli lievemente obesi, non hanno un aumento del rischio di infarto miocardico significativo rispetto ai soggetti con BMI normale mentre un aumento della mortalità cardiovascolare era presente solo nel gruppo di soggetti con obesità grave [28]. Anche per quanto riguarda la morbilità e mortalità peri- e post-operatoria in seguito a interventi di cardiocirurgia (*by-pass*) è stato recentemente osservata una mancanza di associazione con l'obesità, definita sulla base del BMI [29]. Così nei pazienti ammessi alle Unità di Terapia Intensiva il BMI, ha dimostrato un effetto protettivo nella sopravvivenza a breve e medio termine [30, 31].

Questi dati di mancata associazione (o addirittura di una associazione inversa) tra BMI e mortalità in pazienti con malattia cardiovascolare (definita come il "paradosso dell'obesità") deve essere però considerata con cautela perché:

1. anche in questo caso un basso BMI può essere legato a una riduzione della massa magra e il dimagrimento potrebbe essere stato involontario e legato allo sviluppo di una insufficienza cardiaca [31];
2. i soggetti con cardiopatia ischemica e aumentato BMI hanno anche una maggiore prevalenza di fattori di rischio associati (dislipidemie, diabete) e quindi potrebbero essere stati trattati in maniera più attenta dal loro medico curante. Al contrario i soggetti con normale BMI potrebbero ricevere un trattamento meno attento;
3. il BMI potrebbe non essere un adeguato strumento per misurare l'obesità perché ha una bassa specificità nel distinguere tra massa grassa e massa magra.

In conclusione l'obesità definita sulla base del BMI sembra avere un basso potere predittivo nei confronti dello sviluppo futuro di una cardiopatia ischemica, ma sembra essere necessaria una migliore caratterizzazione dell'obesità.

### **L'obesità addominale**

Il grasso può rappresentare infatti un pericolo più o meno grave per la salute non soltanto in base alla sua quantità

totale, ma soprattutto a seconda dei punti dell'organismo in cui si deposita. In particolare i dati ricavati dagli studi sulle popolazioni asiatiche avevano mostrato una maggiore associazione tra obesità addominale e sviluppo di diabete. Il grasso viscerale, che si accumula nell'interno dell'addome, sembra rappresentare anche un indice di rischio più importante rispetto al grasso che si accumula a livello sottocutaneo per lo sviluppo di complicanze cardiovascolari. Uno studio condotto su soggetti che avevano avuto un infarto miocardico in 52 paesi diversi [32] ha messo in evidenza che anche se il BMI è un indice facile da calcolare, l'associazione tra aumento del rapporto tra circonferenza a livello addominale e circonferenza a livello dell'anca è collegata a un aumento del rischio di ricovero per infarto miocardico di circa 3 volte più alto rispetto a quello del BMI [33].

Quindi la circonferenza addominale, e non il BMI, dovrebbe essere considerata nel calcolo del rischio cardiovascolare. Il giro vita è stato infatti incluso nelle definizioni di sindrome metabolica ed è considerato un indice più fedele della presenza di grasso viscerale. Anche se una accurata distinzione tra grasso viscerale e grasso sottocutaneo può essere fatta solo con indagini come la tomografia computerizzata o con la risonanza magnetica, è stata rilevata una stretta relazione tra circonferenza addominale e grasso viscerale. A parità di BMI un aumento del grasso viscerale si associa a un maggiore flusso di acidi grassi al fegato attraverso la circolazione portale mentre un aumento del grasso sottocutaneo rilascerebbe gli acidi grassi nella circolazione sistemica con un effetto meno diretto sul metabolismo epatico. La NIH ha recentemente emanato consigli su come misurare la circonferenza addominale nella pratica clinica. Tuttavia nonostante queste autorevoli accettazioni delle evidenze sul ruolo dell'obesità addominale come marker di rischio cardiovascolare, così come del resto riguardo all'evidenza del ruolo prognostico della microalbuminuria sul rischio cardiovascolare, la pratica clinica non si è ancora adeguata.

Dalle ceneri dei conflitti sulla importanza della sindrome metabolica, l'obesità addominale emerge quindi come una nuova "fenice".

### **Le strategie di intervento**

L'obesità addominale sembra quindi avere una maggiore prevalenza nei soggetti geneticamente predisposti. I singoli fattori di rischio acquisiti come obesità, inattività fisica, ipertensione, iperglicemia, dislipidemie richiedono un trattamento specifico talvolta combinato. All'interno della diagnosi di sindrome metabolica dovremo quindi individuare trattamenti diversi in base alle condizioni associate che caratterizzano un diverso livello di rischio cardiovascolare. Per un paziente con basso rischio cardiovascolare totale, la terapia non farmacologica può rappresentare l'unico intervento, ma queste precauzioni devono essere prese anche in tutti gli altri casi nei quali si decide di iniziare il trattamento farmacologico. Si rac-

**Tabella 4.** Contenuto di sodio in vari alimenti (tra parentesi il contenuto di sodio in mg per 100 g di alimento)

| BASSO SODIO   | MEDIO SODIO   | ALTO SODIO  |
|---|---|---|
| Carne fresca e pollame (51), uova (74), frattaglie (151) pesce fresco o surgelato (150)                       | Burro arachidi (607), mortadella (668), tonno sott'olio (361), salmone affumicato (660), frutti di mare (300) | Salsicce (1300), salame (1500), prosciutto (1200), carne in scatola (1000), carne sotto sale (4000), lardo salato (1170), carne affumicata (1150); sardine conservate (820) |
| Crackers non salati (190), pane toscano (1949, pasta e riso(50)   | Biscotti (630), cornflakes (690), pasticceria (600), pizza (660), lasagne (500)                               | Crackers (1100), pane salato (1175)   |
| Frutta e verdura fresche (10) succhi di frutta (40), limone ed altri agrumi (2), funghi (14), marmellata (14) | Verdura in scatola (300), frutta secca con conservanti (350), funghi secchi (200)                             | Patatine (825); crauti (747); olive marinate (2400)   |
| Latte di mucca fresco (70), mozzarella (80), yogurt (60)  | Emmental (450), formaggi freschi (500), latte   | Parmigiano (1862), formaggi stagionati (1189); margarina (800); gorgonzola (1150)   |
| Gelato (87), caffè (10), aceto (1), aromi (10)  | Dolci (350)   | Ketchup (1042); salsa di pomodoro (1400); maionese (730); mostarda (1307), dadi da cucina (15000), popcorn salati (1940)  |

comanda di mantenere un BMI compreso tra 18,5 e 24,9. Le strategie che possono essere utilizzate in tale sforzo sono tre.

a) La dieta ipocalorica. Si raccomanda di ridurre l'introito calorico di 500–1000 Kcal al giorno per ottenere una perdita di peso di 0,5–1 kg di peso per settimana. Lo scopo è di ridurre il peso corporeo di circa il 7%–10% in un periodo di 6–12 mesi seguito da modificazioni delle abitudini alimentari per un indefinito periodo di mantenimento. Si sono dimostrate ampiamente inefficaci diete "estreme" costituite da estremamente basso introito di calorie, povere di carboidrati e ricche di acidi grassi.

Nello studio DASH (*Dietary Approach to Stop Hypertension*) [34] una dieta ricca di verdure, frutta e prodotti a basso contenuto di grassi ha determinato una significativa riduzione dei valori pressori sia nei pazienti ipertesi che nei normotesi. Il sale nella dieta ha una chiara relazione con i valori pressori. Una moderata riduzione fino a 100 mmoli (corrispondenti a 2,4 g di sodio e a 6 g di cloruro di sodio) dagli abituali 180 mmoli, è in grado di determinare una riduzione media dei valori pressori di circa 4–6 mmHg. La maggior risposta si verifica nei soggetti anziani e di razza nera. Nell'anziano la riduzione dell'assunzione di sodio a 40 mmol di Na al giorno riduce significativamente la necessità di una terapia antipertensiva ed è priva di effetti collaterali. Tuttavia la risposta pressoria alle variazioni di contenuto di sodio nella dieta è molto variabile nel singolo paziente (circa 50% dei soggetti ipertesi sono sodio sensibili mentre 30% sono sodio resistenti) [35]. Il contenuto di sodio nei comuni alimenti e l'indicazione di cibi a basso contenuto di sodio sono riportati nella Tabella 4.

b) Attività fisica. L'attività fisica facilita la riduzione di peso e aiuta il mantenimento nel lungo termine del peso forma raggiunto. Il rischio di malattia cardiovascolare diminuisce con l'aumento dell'attività fisica. In termini assoluti, su 100 000 pazienti che conducono vita seden-

taria vi sono circa 70 morti all'anno, rispetto ai 40 in pazienti fisicamente attivi (che consumano cioè più di 35 000 Kcal per settimana). I soggetti fisicamente attivi hanno un rischio relativo di malattia coronarica e stroke che varia da 1/5 alla metà rispetto a pazienti che conducono vita sedentaria. Una metanalisi di 5 studi ha rilevato un aumento di 1,6 volte dell'incidenza di malattia coronarica tra i soggetti con ridotta attività fisica rispetto al gruppo più attivo. Negli ipertesi, l'inserimento in un protocollo di attività fisica porta [36] a una riduzione di 4 mmHg di pressione sistolica rispetto al gruppo controllo. L'efficacia dell'intervento era associata ad una riduzione del 27% nella mortalità totale e del 31% della malattia coronarica in un follow-up di 2,4 anni. Tuttavia il medico deve tenere presente che tale modifica dello stile di vita è difficile da mantenere.

L'attività fisica deve essere parte integrante del programma di riduzione del rischio cardiovascolare. Esempi di attività fisica sono una passeggiata durante gli intervalli di lavoro, giardinaggio e faccende casalinghe. I pazienti abitualmente sedentari devono essere incoraggiati ad aumentare la loro attività fisica in maniera graduale per minimizzare il rischio connesso alla morte improvvisa in pazienti non allenati. Deve essere evitato l'esercizio isometrico (sollevamento pesi) per l'effetto pressorio connesso a tale attività: se la pressione arteriosa è alta, l'attività fisica deve essere rinviata, in attesa di un miglior controllo. Per persone integre da un punto di vista muscolare si raccomanda un esercizio dinamico per 30-60 minuti 3-6 volte la settimana per arrivare a 45 minuti di cammino per 5 volte a settimana (Tabella 5). Un paziente sovrappeso/obeso dovrebbe camminare 30 minuti al giorno per 3 giorni alla settimana per arrivare a 45 minuti di cammino per 5 volte a settimana. I pazienti devono essere inoltre sensibilizzati a modificare le proprie abitudini per esempio salire le scale invece di salire con l'ascensore.

**Tabella 5.** Raccomandazioni per l'esercizio fisico dell' HA, in base alle caratteristiche dei pazienti

| Caratteristiche                       | Tipo di esercizio           | Intensità                               | Esercizio                            | Frequenza | Durata    |
|---------------------------------------|-----------------------------|---|--------------------------------------|-----------|-----------|
| Età <65 anni                          | Aerobico, ad alta intensità | 75–85% della frequenza cardiaca massima | bicicletta, jogging                  | 3–4/sett  | 30–45 min |
| Età >65 anni                          | Aerobico a bassa intensità  | 65–75% della frequenza cardiaca massima | Camminare, bicicletta                | 3–4/sett  | 30 min    |
| Sovrappeso                            | Aerobico                    | 65–80% della frequenza cardiaca massima | Camminare                            | 5–6/sett  | 45–60 min |
| Età >65 anni<br>disabile o sovrappeso | Resistenza                  | 50–75% della frequenza cardiaca massima | Esercizio isometrico<br>(con i pesi) | 2–3/sett  | 10–20 min |

c) Farmacoterapia. L'aggiunta di terapia farmacologica o chirurgica nel ridurre il peso corporeo deve essere riservata solo a pazienti severamente obesi o che hanno molteplici complicanze dell'obesità. Queste misure devono essere prese in considerazione solamente dopo che l'approccio convenzionale (a, b, c) si è rivelato inefficace. Attualmente tre farmaci hanno ricevuto la approvazione in Europa per il trattamento dell'obesità [37].

L'*orlistat*, approvato nel 1998, è un inibitore delle lipasi pancreatiche e gastriche che riduce l'assorbimento dei grassi di circa il 30%. Il suo assorbimento sistemico è molto limitato e viene escreta prevalentemente con le feci. In base alle indicazioni dell'Emea l'*orlistat* è indicato nei pazienti obesi (BMI>30) e in sovrappeso (BMI>28 con presenza di fattori di rischio). Negli studi clinici che sono stati condotti il 21% e il 12% dei pazienti trattati ha avuto una riduzione del peso corporeo superiore al 5% e al 10% rispettivamente. Non sono stati osservati effetti significativi sul colesterolo LDL e sulla glicemia [37]. L'azione di inibizione delle lipasi è strettamente collegabile agli effetti avversi gastrointestinali (aumento del volume delle feci, diarrea) che si sono manifestati nel 15%–30% dei pazienti trattati. Nel 7% è stata rilevata una incontinenza fecale (1% nel placebo). Sono anche state segnalate interferenze con l'assorbimento di alcuni farmaci (amiodarone, ciclosporina, warfarin).

La *sibutramina*, approvata negli Stati Uniti nel 1997 e in Europa nel 1999, è un inibitore centrale del re-uptake delle monoamine. Derivato chimico dell' anfetamina, è stata originariamente sviluppata come antidepressivo e aumenta il senso di sazietà. È metabolizzata a livello epatico dal citocromo p450 e dà origine a due metaboliti attivi. I principali effetti collaterali sono legati al potenziamento degli effetti delle catecolamine. I più importanti effetti avversi sono insonnia, nausea, xerostomia, costipazione. Il trattamento è associato a un lieve incremento della pressione arteriosa (1–3 mmHg all'inizio del trattamento) e della frequenza cardiaca. La segnalazione di questi effetti portò nel 2002 a una temporanea sospensione delle vendite in Italia. Una revisione dell'EMEA concluse che il farmaco aveva dei potenziali effetti vantaggiosi dal punto di vista rischio/beneficio, ma il farmaco non deve essere prescritto in pazienti tachicardici o affetti da ipertensione non controllata o da malattia cardiovascolare. Attualmente in base alle indicazioni dell'Emea la sibutramina è indicata quale terapia integrativa nell'ambito di un programma per la riduzione e il controllo del peso corpo-

reo: in pazienti con obesità e con BMI pari o superiore a 30 kg/m<sup>2</sup>, o in pazienti in sovrappeso con BMI pari o superiore a 27 kg/m<sup>2</sup> in associazione ad altri fattori di rischio correlati all'obesità, quali diabete di tipo II o dislipidemia. La sibutramina è controindicata in pazienti con anamnesi positiva per coronaropatia, insufficienza cardiaca congestizia, tachicardia, arteriopatia periferica occlusiva, aritmia o patologie cerebrovascolari (ictus o TIA). In aggiunta la sibutramina non dovrebbe essere somministrata a pazienti con ipertensione non adeguatamente controllata (>145/90 mmHg). In tutti i pazienti in terapia con sibutramina è opportuno monitorare la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca. In casi di persistenti aumenti il trattamento deve essere interrotto.

Negli studi clinici che sono stati condotti il 34% e il 15% dei pazienti trattati ha avuto una riduzione del peso corporeo superiore al 5% e al 10%. Negli studi a lungo termine, la sibutramina ha mostrato scarsi effetti sul controllo glicemico e sull'assetto lipidico (colesterolo LDL, HDL e trigliceridi) [37].

Il *rimonabant* ha ottenuto nel 2006 l'approvazione dell'EMEA (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*) come terapia aggiuntiva alla dieta e all'esercizio fisico per il trattamento di pazienti obesi (BMI>30 kg/m<sup>2</sup>), o in sovrappeso (BMI>27 kg/m<sup>2</sup>) in presenza di fattore(i) di rischio, quali diabete di tipo 2 o dislipidemia. È un antagonista selettivo del recettore dei cannabinoidi-1 (CB1), che inibisce gli effetti farmacologici degli agonisti dei cannabinoidi *in vitro* e *in vivo*. Il sistema endocannabinoide è un sistema fisiologico presente sia nel cervello che nei tessuti periferici (compresi gli adipociti). Nei neuroni il sistema mesolimbico modula l'assunzione del cibo e l'aspetto gratificante derivante dall'assunzione del cibo.

Quattro studi controllati con placebo, che hanno coinvolto 6500 pazienti, hanno mostrato che, quando combinato con una dieta a basso contenuto calorico, il rimonabant, 20 mg/die, produce una riduzione media di peso di 4–5 kg più del placebo dopo 1 anno di trattamento. Nei 3 studi effettuati nei pazienti non diabetici il 50,8% dei trattati ha perso il 5% del proprio peso corporeo (19,7% con il placebo), e il 27% ha perso il 10% del peso (7,8% con il placebo) con riduzioni significative della circonferenza addominale. In uno studio condotto su pazienti diabetici, il 49,4% dei soggetti trattati ha presentato un calo di peso del 5% (contro il 14,5% di quelli con placebo), e il 16,2% ha perso il 10% del peso corporeo (2% con placebo). La maggior perdita

ponderale osservata è stata ottenuta entro i primi 9 mesi di terapia. La prosecuzione del trattamento è risultata efficace nel mantenere il calo ponderale per periodi fino a due anni. Gli effetti sul peso corporeo sono apparsi simili in entrambi i sessi. Oltre agli effetti sul peso corporeo il trattamento con rimonabant viene associato a un miglioramento del profilo metabolico con un aumento del 7–9% del colesterolo HDL, una riduzione del 12%–16% dei trigliceridi. Nei pazienti diabetici si è avuta una riduzione della emoglobina glicosilata (HbA1c) del 0,7% rispetto al gruppo placebo [37]. Circa il 50% del miglioramento dei suddetti parametri metabolici risulta indipendente dal calo ponderale.

### Conclusioni

In conclusione, l'obesità addominale emerge dalle ceneri dei conflitti sulla sindrome metabolica come una nuova "fenice". Questa semplice misura in centimetri sembra offrire un elemento importante e di facile rilievo semeiologico per la stratificazione del rischio cardiovascolare nei pazienti con BMI al di sotto di 30 kg/m<sup>2</sup> ed è un elemento utile per incoraggiare il paziente a un più attento controllo della sua igiene di vita (dieta alimentare, attività fisica). Infatti può essere misurata a casa senza bisogno di esami di laboratorio e dà al paziente la misura diretta dell'efficacia dei suoi sacrifici. Ma l'importante progressione che l'obesità addominale sta avendo, non solo nel nostro paese, porta anche a un'altra considerazione importante di ordine economico. L'obesità addominale è un marker di rischio, ma ha una differenza fondamentale rispetto a condizioni come l'ipertensione o il diabete, perchè, a differenza di queste, si costruisce soprattutto grazie a una partecipazione attiva del paziente frutto di una scarsa attenzione all'igiene di vita. Si viene così a delineare per l'obesità addominale una condizione che potrebbe essere definita come "malattia responsabile", perchè la sua presenza è determinata, a differenza dell'ipertensione o del diabete, da una "responsabilità" del paziente e dei suoi comportamenti. Questo aspetto è particolarmente importante se si considerano i costi che stanno dietro ai vari possibili approcci farmacologici all'obesità addominale che si stanno affacciando sul mercato. In alcuni paesi come la Gran Bretagna la proposta di alcuni anni fa di non effettuare un intervento di *by-pass* su chi dichiarava di non voler cambiare in futuro i propri comportamenti a rischio (fumatori) ha fatto scalpore [38, 39], ma si è poi tradotto nello sviluppo di sistemi di prevenzione più efficaci mirati a livello del singolo [40]. Infatti, quanto sia scarsa l'efficacia degli interventi di prevenzione su scala di popolazione è ormai ben evidente specie se si considera l'aumento continuo di prevalenza dell'obesità addominale nonostante la demonizzazione che ne viene fatta non solo sulle riviste scientifiche, ma anche sulla stampa destinata al grande pubblico. È quindi necessario un intervento mirato sul singolo soggetto a rischio che può essere fatto solo dal medico che può avere, nella misura in

centimetri, una stima non solo dell'efficacia del suo intervento, ma anche delle sue capacità di comunicare con il paziente.

### Bibliografia

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al (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). *J Hyperten*. 25:1105–1187
2. American Diabetes Association (2004) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 27[Suppl 1]:S5–S10
3. Alberti KG, Zimmet PZ (1998) 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
4. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (2001) Executive Summary of The 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). *JAMA* 285:2486–2497
5. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J (2005) IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 366:1059–1062
6. Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare Italiano Ital (2004) *Heart J* 5[Suppl 3]:495–925
7. Magi L, Stramenga C, Morosini P et al Gruppo di Studio SIMAP (2005) Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults. Findings from the SIMAP study. *Recenti Prog Med* 96:280–283
8. Miccoli R, Bianchi C, Odoguardi L et al (2005) Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults according to ATP III definition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 15:250–254
9. Bo S, Gentile L, Ciccone G et al (2005) The metabolic syndrome and high C-reactive protein: prevalence and differences by sex in a southern-European population-based cohort. *Diabetes Metab Res Rev* 21:515–524
10. Bonora E, Kiechl S, Willeit J et al (2003) Metabolic syndrome: epidemiology and more extensive phenotypic description. Cross-sectional data from the Bruneck Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27:1283–1289
11. Malik S, Wong ND, Franklin SS, et al (2004) Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 110:1245–1250
12. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP (2004) San Antonio Heart Study. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 110:1251–1257
13. Ford ES (2005) Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 28:1769–1778
14. Mancia G, Bombelli M, Corrao G et al (2007) Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension* 49:40–47
15. Grundy SM (2007) Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab* 92:399–404
16. Wang Y, Beydoun MA (2007) The Obesity Epidemic in the United States-Gender, Age, Socioeconomic, Racial/Ethnic, and Geographic Characteristics: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Epidemiol Rev* 2007 May 17
17. Yoon KH, Lee JH, Kim JW et al (2006) Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia. *Lancet* 368:1681–1688
18. Park YW, Allison DB, Heymsfield SB, Gallagher D (2001) Larger amounts of visceral adipose tissue in Asian Americans. *Obesity Res* 9:381–387
19. He Q, Horlick M, Thornton J et al (2002) Sex and race differences in fat distribution among Asian, African-American, and Caucasian prepubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2164–2170



20. Cappuccio FP, Cook DG, Atkinson RW, Strazzullo P (1997) Prevalence, detection, and management of cardiovascular risk factors in different ethnic groups in south London. *Heart* 78:555–563
21. Whitty CJ, Brunner EJ, Shipley MJ, Hemingway H, Marmot MG (1999) Differences in biological risk factors for cardiovascular disease between three ethnic groups in the Whitehall II study. *Atherosclerosis* 142:279–286
22. Khattar RS, Swales JD, Senior R, Lahiri A (2000) Racial variation in cardiovascular morbidity and mortality in essential hypertension. *Heart* 83:267–271
23. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM (2003) Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 42:878–884
24. Krauss RM, Winston M, Fletcher BJ, Grundy SM (1998) Obesity: impact on cardiovascular disease. *Circulation* 98:1472–1476
25. Murphy NF, MacIntyre K, Stewart S, Hart CL, Hole D, McMurray JJ (2006) Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15 000 middle-aged men and women (the Renfrew-Paisley study). *Eur Heart J* 27:96–106
26. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ et al (1995) Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 333:677–685
27. Allison DB, Zannolli R, Faith MS, et al (1999) Weight loss increases and fat loss decreases all-cause mortality rate: results from two independent cohort studies. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 23:603–611
28. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK et al (2006) Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 368:666–678
29. Brandt M, Harder K, Walluscheck KP et al (2001) Severe obesity does not adversely affect perioperative mortality and morbidity in coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 19:662–666
30. Peake SL, Moran JL, Ghelani DR, Lloyd AJ, Walker MJ (2006) The effect of obesity on 12-month survival following admission to intensive care: a prospective study. *Crit Care Med* 34:2929–2939
31. O'Brien JM Jr, Phillips GS, Ali NA, Lucarelli M, Marsh CB, Lemeshow S (2006) Body mass index is independently associated with hospital mortality in mechanically ventilated adults with acute lung injury. *Crit Care Med* 34:738–744
32. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al (2004) INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364:937–952
33. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al (2005) Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 366:1640–1649
34. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer et al (2001) DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 344:3–10
35. Wright JT Jr, Rahman M, Scarpa A et al (2003) Determinants of salt sensitivity in black and white normotensive and hypertensive women. *Hypertension* 42:1087–1092
36. Whelton SP, Chin A, Xin X (2002) Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 136:493–450
37. Padwal RS, Majumdar SR (2007) Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet* 369:71–77
38. Underwood MJ, Bailey JS (1993) Coronary bypass surgery should not be offered to smokers. *BMJ* 306:1047–1049
39. Garfield J. Should smokers be offered coronary bypass surgery? Let the health authority take the responsibility. *BMJ* 306:1050
40. Quist-Paulsen P, Gallefoss F (2003) Randomised controlled trial of smoking cessation intervention after admission for coronary heart disease. *BMJ* 327:1254–1257

## Screening dell'arteriopatia periferica asintomatica: a chi e perchè

Rino MIGLIACCI

Medicina Interna Ospedale "S.Margherita", U.S.L. 8, Arezzo

Nell'ambito della pluridistrettualità dell'aterosclerosi, la localizzazione della malattia a carico delle arterie degli arti inferiori (*Peripheral Arterial Disease*, PAD) rappresenta un'importante, anche se spesso trascurata, manifestazione clinica [1].

È acquisizione relativamente recente che anche la forma asintomatica, comunemente definita da un rapporto tra la pressione sistolica alla caviglia (per lo più misurata con metodica Doppler) e quella omerale (*Ankle-Brachial Index*, ABI.) <-0,9, sia associata a un rischio così elevato di eventi cardiovascolari da essere definita come "equivalente coronarico" [2].

Nei pazienti con PAD, sia sintomatica (*Claudicatio Intermittens*, CI) che asintomatica, devono essere quindi messe in atto tutte le misure di prevenzione "secondaria", sia farmacologiche che rivolte al cambiamento degli stili di vita [1]. Dato che i pazienti con CI rappresentano la "punta dell'iceberg" rispetto agli asintomatici, è ipotizzabile che uno screening di questi ultimi consenta di diagnosticare e di trattare un elevato numero di casi, prevenendo così un significati-

vo numero di eventi cardiovascolari. La misura dell'ABI con metodica Doppler è una tecnica non-invasiva, accurata, ripetibile, a basso costo, effettuabile anche nell'ambulatorio del medico di medicina generale, e quindi idonea a uno screening di popolazione. Per valutare la rilevanza clinica della diagnosi di PAD asintomatica (e giustificarne lo screening con la misura dell'ABI) ritengo utile considerare l'impiego del test in due diverse categorie di pazienti.

### Pazienti con aterosclerosi sintomatica in altro distretto (prevenzione secondaria)

Circa un terzo dei pazienti ricoverati in ospedale per sindrome coronarica acuta o attacco ischemico cerebrale presenta un ABI <-0,9 e la presenza di PAD, si associa a una prognosi peggiore sia per il rischio di futuri eventi che di mortalità per tutte le cause [3]. Se impiegato per la stratificazione del rischio in prevenzione secondaria, lo screening dalla PAD con la misura dell'ABI è quindi in grado di identificare un sottogruppo di pazienti a rischio più

elevato. La stratificazione del rischio in prevenzione secondaria non ha ricadute pratiche sul trattamento (che in ogni caso è massimale) e lo screening della PAD in questa categoria di pazienti, sebbene proposto da alcuni, non appare giustificato sul piano clinico. L'identificazione di un sottogruppo a rischio particolarmente elevato può essere invece utilmente impiegata per la pianificazione di studi clinici, in quanto può consentire di ridurre il dimensionamento del campione [4].

### **Pazienti con fattori di rischio cardiovascolare (prevenzione primaria)**

La stratificazione del rischio cardiovascolare viene di regola effettuata dal medico di medicina generale, sulla base dei fattori di rischio, con l'impiego delle "carte del rischio". La dimostrazione di una PAD asintomatica in un paziente appartenente alla categoria a rischio elevato, non comporta un cambiamento delle misure di prevenzione da mettere in atto. Sulla base di questa considerazione, lo screening della PAD con ABI in questa categoria di pazienti, dove la malattia ha una prevalenza maggiore, non può ritenersi giustificato. Uno dei limiti delle carte del rischio è rappresentato dal fatto che, qualsiasi algoritmo venga utilizzato, una percentuale significativa di pazienti viene classificata come a "rischio intermedio" o "indeterminato". Questa condizione pone medico e paziente in una situazione di incertezza sulle misure di prevenzione da mettere in atto, considerando anche il fatto che gran parte dei futuri eventi si verificheranno proprio tra i soggetti a rischio intermedio. Tra le strategie proposte per una migliore stratificazione del rischio vi è quella della ricerca dell'aterosclerosi asintomatica con metodiche non-invasive. Il concetto è semplice: il rischio aumenta se si dimostra che la malattia (la placca o le alterazioni della parete arteriosa che la precedono) è già presente. Le metodiche diagnostiche utilizzate sono l'ecografia delle biforcazioni carotidee (presenza di placche o di ispessimento del complesso intima-media), la TAC ad alta risoluzione delle coronarie (presenza di calcificazioni) e la misura dell'ABI per la presenza di PAD [5].

Tra queste metodiche, solo la misura dell'ABI può essere impiegata per uno screening in pazienti ambulatoriali nella pratica di medicina generale. Gli studi epidemiologici cross-sezionali in questo setting hanno infatti dimostrato una elevata prevalenza di PAD asintomatica in pazienti di età maggiore a 55 anni con fattori di rischio vascolare. Numerosi esperti e alcune società scientifiche raccomandano lo screening con ABI, sulla base della elevata prevalenza della malattia (29% in uno degli studi più citati) [6] e sull'efficacia del trattamento nel ridurre gli eventi cardiovascolari (da 2 a 9 vite salvate ogni 100 pazienti sottoposti screening) [7]. A conclusioni opposte giunge l'autorevole *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) che si pronuncia contro l'effettuazione dello screening [8]. Nessuna delle due posizioni sembra sostenuta dalle evidenze. I fattori dello screening che enfatizzano l'elevata prevalenza di PAD con il conseguente basso NNS (*Number Needed to Screen*; numero di pazienti da sottoporre al test per evitare un evento =  $\text{NNT} / \text{prevalenza di malattia}$ ) non citano che le casistiche degli studi cross-sezionali comprendono anche i pazienti in prevenzione secondaria e quelli a

elevato rischio, già in trattamento.

L'USPSTF esprime parere contrario basandosi sulla bassa prevalenza di PAD sulla popolazione generale (che non è il target dello screening) e sulla mancata dimostrazione di efficacia dei trattamenti sulla storia naturale della malattia, non considerando però gli studi clinici più recenti.

Per pronunciarsi sulla utilità dello screening con ABI è indispensabile conoscere la prevalenza di PAD asintomatica nei pazienti a rischio cardiovascolare intermedio, gli unici per i quali la positività del test ha una ricaduta clinica. La letteratura non ci aiuta molto. In uno studio cross-sezionale abbiamo valutato la prevalenza di PAD asintomatica misurando l'ABI nell'ambulatorio del medico di medicina generale in una serie consecutiva di pazienti (205) a rischio cardiovascolare intermedio. La prevalenza di malattia è risultata del 4,37% [9]. Considerando l'NNT del trattamento più efficace (simvastatina, studio HPS) il numero di pazienti da sottoporre a screening (NNS) per evitare un evento vascolare maggiore è di 366. Il numero è inferiore a quello di alcuni screening comunemente accettati; la stessa USPSTF ha raccomandato lo screening per aneurisma dell'aorta addominale, condizione per la quale l'NNS è di circa 500.

### **Conclusioni**

Lo screening con la misura dell'ABI per la diagnosi di PAD asintomatica può essere utilizzato per la stratificazione del rischio cardiovascolare nei pazienti a rischio intermedio. Nel calcolo del rapporto costo/beneficio bisogna considerare da un lato la non-invasività, il basso costo e la possibilità di impiego nella pratica di medicina generale, dall'altro la prevalenza di malattia relativamente bassa in questa categoria di pazienti.

### **Bibliografia**

1. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR et al (2006) ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 113:1474–1457
2. Golomb BA, Dang TT, Criqui MH (2006) Peripheral arterial disease morbidity and mortality implications. *Circulation* 114:688–699
3. Agnelli G, Cimminiello C, Meneghetti G et al (2006) Low ankle-brachial index predicts adverse 1-years outcome after acute coronary and cerebrovascular events. *J Thromb Haemost* 4:2599–2606
4. Neri Serneri GG, Coccheri S, Marubini E et al (2004) Picotamide, a combined inhibitor of thromboxane A2 Synthase and receptor, reduces 2-years mortality in diabetics with peripheral arterial disease: the DAVID study. *Eur Heart J* 6:1–8
5. Naghavi M, Falk E, Echt HS et al (2006) From vulnerable plaque to vulnerable patient-Part III : Executive summary of the screening for heart attack prevention and education (SHAPE) task force report. *Am J Cardiol* 98[Suppl]:2H–15H
6. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D et al (2001) Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 286:1317–1324
7. Beckman JA, Jaff MR, Craeger MA (2006) The United States Preventive Services Task Force recommendation statement on screening for peripheral arterial disease. *Circulation* 114:861–866
8. United States Preventive Services Task Force (2005) Recommendation statement: Screening for peripheral arterial disease. Washington, DC, Agency for Healthcare Research and Quality 1–8
9. Migliacci R, Nasorri R, Gresele P (2005) La misura dell'Ankle-Brachial Index per la stratificazione del rischio cardiovascolare: studio cross-sezionale in pazienti a rischio intermedio nella pratica di medicina generale. *Minerva Cardioang* 53[Suppl 1]:79

# Rabdomiolisi da fitoterapici

Alfredo VANNACCI<sup>1</sup>, Eugenia GALLO<sup>1</sup>, Martina MOSCHINI<sup>1</sup>, Francesco LAPI<sup>1</sup>, Enrica CECCHI<sup>2</sup>, Grazia BANCHELLI<sup>1</sup>, Marina DI PIRRO<sup>1</sup>, Alessandro MUGELLI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Farmacologia, Università degli Studi di Firenze; <sup>2</sup>U.O. Emergenza e Accettazione ASL 4 Prato; per il Sistema di FarmacoVigilanza della Regione Toscana, Area Vasta Centro, [www.farmacovigilanza.toscana.it](http://www.farmacovigilanza.toscana.it)

## Inquadramento del problema e aspetti diagnostici

La rabdomiolisi è un'entità clinica di valenza potenzialmente molto grave, che presenta alcune difficoltà diagnostiche di un certo livello. A partire dalla semplice miopatia, fino alla grave rabdomiolisi con insufficienza renale da mioglobinuria, esiste infatti un *continuum* di sintomi e segni più o meno specifici, tra i quali il clinico si deve orientare nel processo diagnostico di questa sindrome. Tra i sintomi aspecifici si ricordano astenia, malessere generale, talora febbre, mentre maggiore specificità hanno sintomi quali debolezza, crampi, dolore e rigidità muscolare e distonia; nei casi più gravi si osservano alterato stato di coscienza, iperpiressia, agitazione, convulsioni e disfunzioni autonome simili a quelle della sindrome maligna da neurolettici. Va tuttavia ricordato che nella maggior parte dei pazienti una rabdomiolisi di grado lieve può presentarsi in assenza di sintomi muscolari [1].

Sebbene non siano definiti i livelli di creatinfosfochinasi (CPK) che permettono una diagnosi certa, è stato proposto che questa venga posta per concentrazioni seriche di CPK almeno 5 volte maggiori rispetto al limite superiore del range di normalità (45–260 UI/L) [2].

## I fitoterapici come causa di rabdomiolisi

Negli ultimi dieci anni è notevolmente cresciuto il ricorso a prodotti a base di erbe come possibile alternativa ai farmaci di sintesi, spesso nella presunzione di una loro maggiore tollerabilità. Sono tuttavia ben noti numerosi casi di tossicità anche grave indotta da fitoterapici, con diversi report di danno muscolare e rabdomiolisi nei quali il nesso di causalità è risultato probabile o certo (Tabella 1).

GLYCYRRHIZA GLABRA (Liquirizia)

Il succo concentrato e gli estratti di Liquirizia, ricchi in flavonoidi (principalmente acido glicirizico) sono utilizzati per le loro proprietà citoprotettive, antinfiammatorie e cicatrizzanti sulla mucosa gastrica e duodenale. L'acido glicirizico blocca la reduttasi epatica che catabolizza i corticosteroidi, stimolando inoltre direttamente la produzione degli ormoni surrenalici. Per queste ragioni, l'assunzione di derivati di Liquirizia è stata associata a effetti avversi quali ipopotassiemia, ritenzione di sodio, ipertensione arteriosa e miopatia fino alla rabdomiolisi. Sono stati in particolare descritti 77 casi di lesioni muscolari da ingestione acuta o cronica di Liquirizia, di cui 7 in Italia [3].

COMMIPHORA MUKUL (Guggul)

La resina secreta da questa pianta viene utilizzata principalmente per trattare disturbi a patogenesi reumatologica e disturbi gastrointestinali. Studi preclinici e clinici ne hanno mostrato le proprietà antiaterosclerotiche e ipolipemizzanti. Anche se l'estratto di Mukul è generalmente considerato un prodotto sicuro e ben tollerato, dati recenti indicano che il principio attivo guggulsterone, è un potente antagonista del recettore X farnesoide, recettore ormonale nucleare normalmente attivato dagli acidi biliari, che ha un ruolo centrale nella sintesi del colesterolo. Coerentemente con questa ipotesi, è stato descritto un caso di rabdomiolisi causato probabilmente da *C. mukul* [4].

**Tabella 1.** Principali prodotti naturali per i quali è stato descritto un rischio di rabdomiolisi

| FITOTERAPICO               | EVENTO   |
|----------------------------|--|
| <i>Glycyrrhiza glabra</i>  | 77 casi di rabdomiolisi [3]  |
| <i>Commiphora mukul</i>    | 1 caso di rabdomiolisi in soggetto già intollerante a statine [4]                                      |
| <i>Monascus ruber</i>      | 1 caso di rabdomiolisi in associazione a ciclosporina in un soggetto sottoposto a trapianto renale [5] |
| <i>Ephedra sinica</i>      | 1 caso di rabdomiolisi associata a intensa attività fisica [6]   |
| <i>Cimicifuga racemosa</i> | 1 caso di grave miopatia risoltosi con la sospensione e ricomparso con la riassunzione [7]             |



MONASCUS RUBER (Riso rosso fermentato)

Il riso rosso fermentato è un prodotto naturale dalla dimostrata efficacia ipolipemizzante. Tale prodotto contiene acido mevalonico e monocolina K, un agente strutturalmente e funzionalmente identico alla lovastatina. Gli effetti farmacologici e tossicologici del riso rosso fermentato non si discostano quindi significativamente da quelli di questa statina. Oltre ad eventi avversi a carico del sistema muscolare, è stato descritto anche un significativo rischio d'interazione con la ciclosporina [5]. Il riso rosso fermentato non dovrebbe pertanto essere considerato un potenziale farmaco alternativo per i pazienti che hanno sviluppato un danno muscolare da statine e non deve essere utilizzato dai pazienti trapiantati.

ALTRI FITOTERAPICI

Casi sporadici di rabdomiolisi sono stati descritti anche con altri fitoterapici di largo uso. In particolare l'*Ephedra sinica* (contenente il principio attivo efedrina) è stata associata al rischio di rabdomiolisi in concomitanza di sforzi fisici intensi, e la *Cimicifuga racemosa* (contenente numerosi principi attivi, tra cui isoflavoni, utilizzati nella fitoterapia della menopausa) è stata associata a un caso di miopatia di grave entità revertita alla sospensione del fitoterapico e ricomparsa alla sua riassunzione [6, 7].

## Conclusioni: ruolo della FitoVigilanza in Medicina Interna

Alcuni principi attivi contenuti in piante medicinali possono essere responsabili di miopatie che nei casi più gravi possono sfociare in rabdomiolisi. Di fronte a un evento clinico di rabdomiolisi è quindi sempre necessario indagare a livello anamnestico l'assunzione recente di fitoterapici e/o farmaci assunti al di fuori della prescrizione medica. Nel caso della rabdomiolisi, come in caso di altri eventi associati all'assunzione di fitoterapici, il medico deve sempre tenere presente che i principi attivi contenuti nei prodotti di origine naturale possono possedere effetti farmacologici e causare effetti tossici. In caso di regimi polifarmacoterapeutici, inoltre, le potenziali interazioni tra i componenti chimici delle erbe e i farmaci di sintesi sono a rischio di causare conseguenze anche di grave entità.

In queste circostanze può essere opportuno consultare un centro di FarmacoVigilanza e FitoVigilanza per reperire ulteriori informazioni sulle caratteristiche e sui rischi dei fitoterapici assunti dal paziente. Non è da sottovalutare infine l'importanza di segnalare la reazione avversa osservata al competente servizio di FarmacoVigilanza, compilando inoltre l'apposita scheda ministeriale per la segnalazione delle sospette reazioni avverse a fitoterapici e integratori (disponibile online sul sito dell'Istituto Superiore di Sanità [www.iss.it](http://www.iss.it) e sul sito [www.farmacovigilanza.toscana.it](http://www.farmacovigilanza.toscana.it)).

## Bibliografia

- Warren JD, Blumbergs PC, Thompson PD (2002) Rhabdomyolysis: a review. *Muscle Nerve* 25:332–347
- Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP (1982) The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine*(Baltimore) pp. 41–52
- Firenzuoli F, Gori L (2002) Rhabdomyolysis due to licorice ingestion. *Recenti Prog Med* 93:482–483
- Bianchi A, Cantù P, Firenzuoli F, Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Raschetti R (2004) Rhabdomyolysis caused by *Commiphora mukul*, a natural lipid-lowering agent. *Ann Pharmacother* 38:1222–1225
- Prasad GV, Wong T, Meliton G, Bhaloo S (2002) Rhabdomyolysis due to red yeast rice (*Monascus purpureus*) in a renal transplant recipient. *Transplantation* 74:1200–1201
- Stahl CE, Borlongan CV, Szerlip M, Szerlip H. (2006) No pain, no gain-exercise-induced rhabdomyolysis associated with the performance enhancer herbal supplement ephedra. *Med Sci Monit* 12:CS81–CS84
- Mincicchio PL, Saija A, Patafi M, Marotta G, Ferlazzo B, Gangemi S (2006) Muscle damage induced by black cohosh (*Cimicifuga racemosa*). *Phytomedicine* 13:115–118



“Approximately 30% of people over 65 fall each year, and for those over 75 the rates are higher. Between 20% and 30% of those who fall suffer injuries that reduce mobility and independence and increase the risk of premature death”  
World Health Organization, 2004

## Il problema delle cadute in ospedale

Le cadute dei pazienti durante l'assistenza sanitaria sono la seconda causa di sinistri denunciati a carico delle aziende del SSR della Toscana (elaborazione dati GRC).

Autorevoli istituti a livello internazionale [3–5] richiamano l'attenzione del management e del personale delle strutture sanitarie alla gestione del rischio di cadute dei pazienti.

Le cadute rientrano a tutti gli effetti nella definizione di “evento avverso”, sia per il possibile danno causato nell'immediato dal trauma, che per gli effetti negativi nel lungo termine, soprattutto sulla salute e la qualità della vita dei pazienti anziani, provocati dalle difficoltà di recupero della mobilità. Inoltre, secondo i rapporti citati, buona parte delle cadute è provocata da carenze clinico-assistenziali, per cui è possibile e altresì necessario individuare azioni di miglioramento. Attualmente esistono raccomandazioni e strumenti elaborati per la prevenzione delle cadute in ospedale, ma la loro efficacia è ancora piuttosto dubbia, in particolare per quanto riguarda la rilevazione dei fattori di rischio connessi alle condizioni dei pazienti, degli ambienti e dei presidi che concorrono a determinare la caduta [2].

Per questa ragione, il Centro Gestione Rischio Clinico e Sicurezza del Paziente della Regione Toscana, in collaborazione con l'Agenzia Regionale di Sanità, ha avviato un progetto di ricerca-azione finalizzato alla messa a punto di strumenti efficaci per la valutazione e la prevenzione del rischio di caduta nei pazienti anziani ricoverati in ospedale. Tale progetto prevede l'uso di una scheda di valutazione dei rischi connessi con la condizione dei pazienti durante il ricovero, l'applicazione di una checklist di valutazione della sicurezza di ambienti e presidi e il monitoraggio delle cadute che si verificano nelle strutture coinvolte in un periodo di 6 mesi. Hanno aderito al progetto 146 unità operative distribuite in 15 aziende. I risultati del progetto verranno pubblicati nei primi mesi del 2008 [1].

Per quanto riguarda le misure di prevenzione delle cadute attualmente disponibili e di dimostrata efficacia, esistono linee guida internazionali con poche indicazioni che raggiungono un grado di evidenza di livello A, cioè che sono state ottenute mediante studi di meta analisi ben disegnati. La linea guida rilasciata dalla *Agency for Healthcare Research and Quality* statunitense è tra le più recenti ed è inoltre molto chiara e approfondita. Dalla linea guida AHRQ possiamo trarre le seguenti raccomandazioni.

### Linea guida AHRQ 2006 – Raccomandazioni con grado di evidenza A

1. Identificare le persone che hanno una storia di cadute, determinare il rischio di future cadute e ridurre i fattori di rischio individuali.
2. Quando è possibile, si dovrebbe considerare la riduzione delle terapie farmacologiche per le persone anziane che prendono 4 o più farmaci e in generale per quelli che assumono psicofarmaci.
3. La minimizzazione dell'allettamento durante il ricovero per pazienti anziani è una misura pratica e realistica che ha implicazioni per la prevenzione delle cadute, così come per altre complicazioni acquisite in ospedale.

4. Non c'è nessuna evidenza scientifica che supporta l'uso di mezzi fisici di contenimento come strategia per la prevenzione delle cadute in pazienti anziani.

Da tali raccomandazioni emerge l'importanza di un lavoro condiviso da parte del medico e dell'infermiere per la prevenzione delle cadute. L'infermiere ha un ruolo fondamentale nella rilevazione dei fattori di rischio individuali in fase di ricovero e nella minimizzazione dell'allettamento del paziente, mentre il medico ha l'importante responsabilità di revisione e possibile contenimento delle terapie farmacologiche seguite dal paziente, specialmente se anziano. Infine, pare necessario un cambiamento culturale rispetto all'uso dei mezzi di contenimento, in particolare le spondine del letto, che, secondo le evidenze, non servono assolutamente a ridurre l'incidenza delle cadute. Anzi, stando alla stessa linea guida AHRQ, un'ulteriore informazione con un grado di evidenza di livello C indica che le spondine possono aggravare il rischio di caduta perché i pazienti, nel tentativo di scavalcarle, potrebbero cadere da un'altezza maggiore o rimanere con la gamba o il braccio impigliati tra le sponde stesse.

### Definizione

La caduta è definita come: “evento in cui il paziente/visitatore viene trovato seduto o giacente al suolo o riferisce di essere caduto e di essere riuscito a ritornare nel letto o sulla poltrona/sedia.”  
In questa definizione sono comprese tutte le situazioni in cui il paziente ha rischiato di cadere.

### Letture consigliate

Ganz DA, Bao Y, Shekelle PG, Rubenstein LZ. Will my patients fall? *JAMA*, 2007;297(1):77-86

In questo interessante articolo, Ganz e colleghi effettuano una metanalisi degli studi originali sulle cadute in ospedale al fine di fare emergere i fattori di rischio più importanti nel determinare le cadute. Gli Autori concludono che, a oggi, non esistono strumenti che possono essere considerati standard di riferimento per la valutazione del rischio di caduta, né strategie di prevenzione di

efficacia tale da potersi considerare generalizzabili e quindi raccomandabili a tutte le strutture sanitarie.

### Bibliografia essenziale

1. Centro Gestione Rischio Clinico e Sicurezza dei Pazienti Regione Toscana (2007) La prevenzione delle cadute in ospedale. <http://www.salute.toscana.it/sst/grc/prevenzione-cadute.shtml>
2. Ganz DA, Bao Y, Shekelle PG, Rubenstein LZ (2007) Will my patients fall? *JAMA* 297:77–86
2. Quality + Safety Council Australia (2005) Preventing falls and harm from falls in older people
3. NPSA - National Patient Safety Agency, NHS (2007) Slips, trips and falls in hospital. The third report from the Patient Safety Observatory
4. VHA - Veteran Health Administration (2004) Falls toolkit. National Patient Safety Centre
5. World Health Organization Europe (2004) What are the main risk factors for falls amongst older people and what are the most effective interventions to prevent these falls? Geneva: WHO

