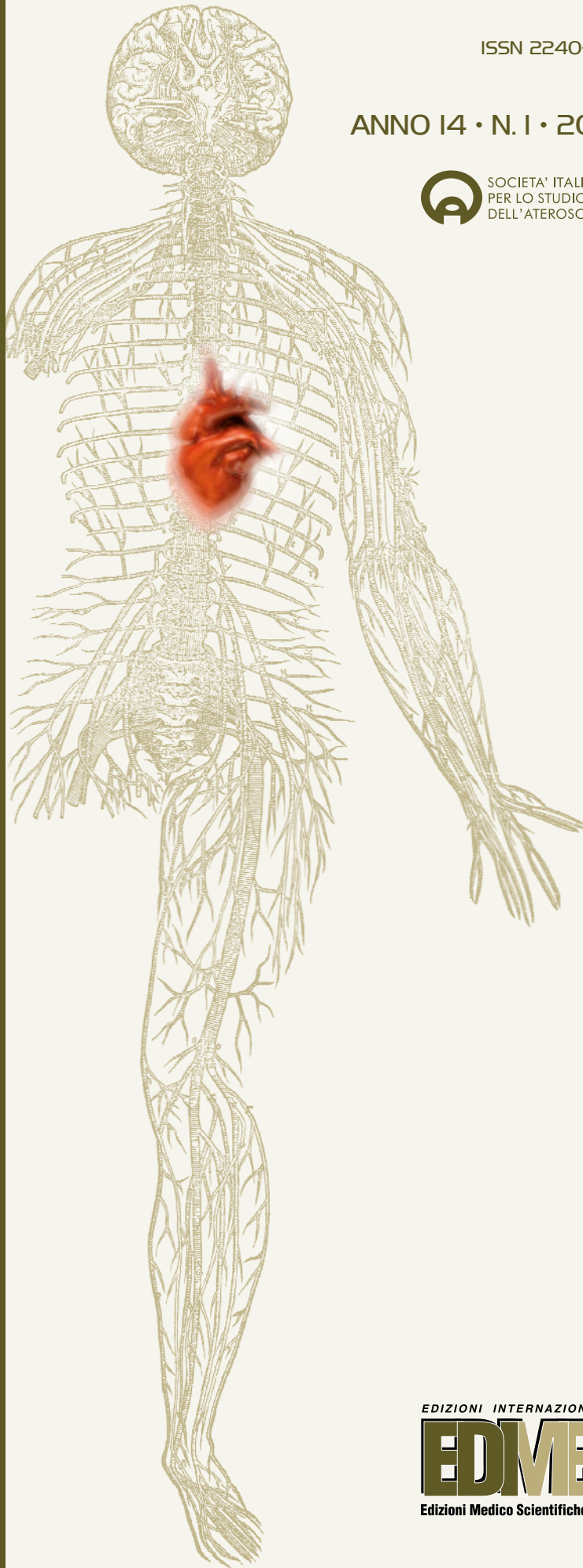


GIORNALE ITALIANO dell'ARTERIOSCLEROSI



ISSN 2240-4821

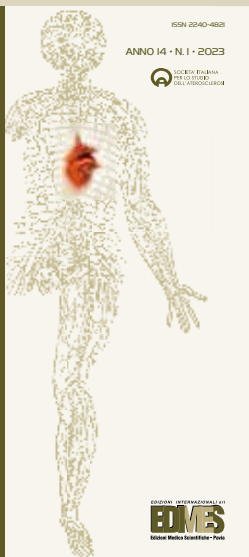
ANNO 14 • N. 1 • 2023

 SOCIETÀ ITALIANA
PER LO STUDIO
DELL'ARTERIOSCLEROSI

EDIZIONI INTERNAZIONALI s.r.l.

EDMES

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia



Rivista ufficiale della Società Italiana
per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA)

Direttore scientifico
A.L. Catapano (Milano)

Editore
F. Angelico (Roma)

Vice Editori
M. Casula (Milano), D. Pastori (Roma)

Responsabili di area
Review e Linee Guida – P.E. Puddu (Roma)
Ricerca e Farmacologia – M. Gomaschi (Milano)
Studi Clinici – M. Pirro (Perugia)
Epidemiologia – S. Panico (Napoli)

Direttori emeriti
M. Averna, L. Cattin, G. Crepaldi
R. Fellin, E. Mannarino, E. Manzato
A. Mezzetti, G.F. Salvioli, A. Ventura

Gruppo giovani SISA
F. Baratta (Roma), S. Lugari (Parma),
A. Giammanco (Palermo)

Comitato di Redazione
A. Baragetti (Milano)
C.M. Barbagallo (Palermo)
A. Belfiore (Bari)
F. Bonacina (Milano)
M. Bucci (Chieti)
M. Del Ben (Roma)
O. Guardamagna (Torino)
M.R. Mannarino (Perugia)
T. Montalcini (Catanzaro)
L. Pisciotta (Genova)
A. Poli (Milano)
T. Sampietro (Pisa)
R. Sarzani (Ancona)
P. Tarugi (Modena)
G.B. Vigna (Ferrara)
A. Zambon (Padova)

Segreteria editoriale
E. Loggia
R. Zecca

Via Balzaretti, 7 - 20133 Milano
E-mail: giornalearteriosclerosi@sisa.it; GIA@sisa.it

In copertina: De Humani Corporis Fabrica
di Andreas Vesalius (Basilea, 1543)

Anno 14 • N. 1 • 2023

SOMMARIO

■ UN RICORDO DEL PROF. MARIO MANCINI

In memoria del Prof. Mario Mancini 7
Paolo Rubba

■ MEDICINA SCIENZA E SOCIETÀ

Storia del Seven Countries Study: un percorso di 60 anni
dalle origini all'estinzione delle coorti 9

The Seven Countries Study: a journey lasting 60 years
from the start to cohort's extinction

Alessandro Menotti, Paolo Emilio Puddu

■ MARCATORI DI RISCHIO

Fattori di rischio per il tromboembolismo venoso:
dall'epidemiologia alla fisiopatologia..... 29

Venous thromboembolism: epidemiology, risk factors
and pathophysiology

*Daniilo Menichelli, Giovanni Franchino, Vito Maria Cormaci, Silvia Marucci,
Francesco Del Sole, Alessandro Capozza, Alessia Fallarino, Chiara Corso,
Emanuele Valeriani, Pasquale Pignatelli, Daniele Pastori*

■ ALIMENTAZIONE E PEDIATRIA

La dieta mediterranea nel bambino affetto da dislipidemia
primitiva..... 54

Mediterranean diet in children with primary dyslipidemia

*Raffaele Buganza, Giulia Massini, Nicolò Capra, Luisa De Sanctis,
Elisa Bonino, Ornella Guardamagna*

■ NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI

American Heart Association 2022 65
Manuela Casula

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

EDIMES

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali srl

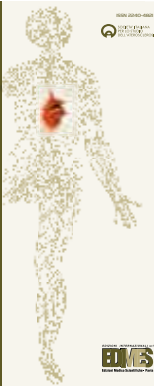
Divisione EDIMES

EDIZIONI MEDICO SCIENTIFICHE - PAVIA

Via Riviera 39 - 27100 Pavia

Tel. 0382526253 r.a. - Fax 0382423120

E-mail: edint.edimes@tin.it



Consiglio Direttivo SISA

Alberico L. Catapano - *Presidente*
Carlo M. Barbagallo
Marco Bucci
Laura D'erasmo
Giuliana Fortunato
Luigi Gentile
Rossella Marcucci
Patrizia Suppressa
Maria Grazia Zenti
Marcello Arca - *Past President*
Matteo Pirro - *Segretario*

Presidenti Sezioni Regionali SISA

Riccardo Sarzani (Adriatica)
Piero Portincasa (Appulo-Lucana)
Gabriella Iannuzzo (Campania)
Daniele Pastori (Lazio)
Alberto Corsini (Lombardia)
Katia Bonomo
(Piemonte-Liguria-Valle d'Aosta)
Mauro Mantega (Sardegna)
Angelo Baldassare Cefalu
(Siculo-Calabria)
Angelina Passaro (Tosco-Emiliana)
Marcello Rattazzi (Triveneto)
Massimo R. Mannarino (Umbria)



**SOCIETA' ITALIANA
PER LO STUDIO
DELL'ARTERIOSCLEROSI**

Società Italiana per lo Studio dell'Arteriosclerosi

Viale Maresciallo Pilsudski, 118
00197 Roma

Autorizzazione Trib. di Milano n. 242
del 21/09/2016

Direttore Responsabile: P. E. Zoncada

Norme editoriali

Pubblicità/Abbonamenti

Redazione *GIA*
Via Balzaretto, 7
20133 Milano
Tel. 0249636373
Fax 0249633384
E-mail: giornalearteriosclerosi@sisa.it

Condizioni di abbonamento

Canone per l'Italia € 65,00, per l'estero € 75,00.

Periodicità

Trimestrale

Scopi

Il "Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi" (*GIA*), è un periodico di aggiornamento che nasce come servizio per i medici, operatori sanitari e studenti di medicina e delle professioni sanitarie, con l'intenzione di rendere più facilmente disponibili informazioni e revisioni critiche nel campo dell'arteriosclerosi e delle malattie ad essa correlate.

Lo scopo della rivista è quello di assistere il lettore fornendogli:

- revisioni critiche di argomenti di grande rilevanza nel campo dell'arteriosclerosi sia per quanto riguarda gli aspetti di base che gli aspetti clinico-applicativi;
- quesiti relativi agli argomenti trattati per una verifica di auto apprendimento;
- opinioni di esperti qualificati sui nuovi sviluppi delle conoscenze sull'arteriosclerosi;
- lavori originali relativi ad aspetti di ricerca sanitaria nell'ambito dell'arteriosclerosi e delle malattie ad essa correlate.

TIPOLOGIA E STRUTTURA DEGLI ARTICOLI

GIA accetta le seguenti categorie di contributi: lavori originali, rassegne, casi clinici e forum dei lettori. Titolo e, se previsti, parole chiave e sommario dovranno essere sia in italiano che in inglese.

Le tabelle dovranno pervenire in formato editabile (word, excel, txt, ecc...).

Le figure dovranno essere inviate oltre al formato originario anche in formato grafico (pdf, jpg, png, ecc...).

Lavori originali

I lavori originali saranno sottoposti a processo di "peer review". La lunghezza del testo non deve superare le 4.000 parole (esclusa la bibliografia)

ma incluso l'abstract, con un massimo di 4 figure o tabelle. Il frontespizio dovrà contenere:

- 1) Titolo
 - 2) Autori e loro affiliazione
 - 3) Nome e affiliazione dell'autore corrispondente.
- **Sommario:** dovrà essere strutturato (premesse, obiettivi, metodi, risultati, conclusioni) e non dovrà superare le 250 parole.
 - **Parole chiave:** Si raccomanda di indicare 4-6 parole chiave.
 - **Testo:** Il corpo del testo dovrà comprendere: a) Introduzione b) Materiali e metodi c) Risultati d) Discussione e) Tavole f) Figure g) Bibliografia.

Bibliografia

Citazione di articoli su riviste: Es. 1: Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 160: 421-429, 2004. Es. 2: Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS et al. Genetic causes of familial hypercholesterolemia in patients in the UK: a relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet* 43: 943-949, 2006

Citazioni di capitoli di libri Assmann G, von Eckardstein A, Brewer H. Familial anaphalipoproteinemia: Tangier disease. In "The metabolic and molecular bases of inherited disease", Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle I, eds, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001; 2937-60.

Rassegne

Il frontespizio dovrà contenere:

- 1) Titolo;
- 2) Autori e loro affiliazione;
- 3) Nome e affiliazione dell'autore corrispondente.

La lunghezza del testo non deve superare di norma le 5.000 parole, incluso, sommario, glossario, e l'elenco puntato degli argomenti affrontati (bullet points). Il numero massimo di figure e tabelle è 5. Il numero massimo di voci bibliografiche è 50.

Le rassegne devono includere in appendice un questionario di auto-apprendimento relativo all'argomento affrontato nella rassegna.

- **Sommario:** non dovrà superare le 250 parole.
- **Parole chiave:** Si raccomanda di indicare 4-6 parole chiave.
- **Testo:** L'autore è invitato a suddividere la rassegna in capitoli e sotto-capitoli.

Al termine del testo è opportuno inserire un capitolo dedicato alle prospettive future con particolare riferimento agli aspetti clinico-applicativi.

Glossario: È uno strumento di comunicazione fortemente raccomandato.

Esso dovrebbe contenere una concisa ma esauriente spiegazione dei termini "nuovi o meno comuni" utilizzati nella rassegna. Qualora l'autore lo ritenga utile, al glossario può essere allegata una o più "finestre esplicative" dedicate ad argomenti a cui si fa riferimento nella rassegna e che non sono discussi in sufficiente dettaglio nel corpo del testo.

Elenco degli argomenti trattati: A conclusione della rassegna l'autore è invitato a fornire un conciso elenco puntato degli aspetti più rilevanti affrontati.

Bibliografia: Le citazioni bibliografiche dovranno essere numerate secondo l'ordine di comparsa nel testo. Le pubblicazioni citate dovranno contenere il nome di tutti gli autori (fino a un massimo di 4). Nel caso gli autori fossero più di quattro, si mette dopo il terzo autore la scritta et al.

Questionario di auto-apprendimento: Per ogni rassegna il questionario dovrà contenere 5-10 domande con risposta a scelta multipla.

Casi clinici

Si riferisce alla presentazione di un caso clinico, preparato su richiesta da medici esperti, che ha lo scopo di rafforzare standard di comportamento clinico, diagnostico e/o terapeutico, basati sulle evidenze.

Forum su Medicina, Scienza e Società

Si tratta di articoli brevi o lettere all'editore (1.500 parole) sollecitati ad esperti, riguardanti commenti e/o opinioni su temi di particolare attualità. Il testo non dovrà superare le 1.500 parole. Non è richiesto un sommario. Le voci bibliografiche non devono superare il numero di 10 e devono essere riportate come indicato per le rassegne.

NOTE PER GLI AUTORI

Il testo dell'articolo deve essere predisposto utilizzando il programma Microsoft Word per Windows o Macintosh. I dischetti devono riportare sull'apposita etichetta il nome del primo autore, il titolo abbreviato dell'articolo, il programma di scrittura e la versione, ed il nome del contenuto/file.

L'autore è tenuto ad ottenere l'autorizzazione di "Copyright" qualora riproduca nel testo tabelle, figure, microfotografie od altro materiale iconografico, già pubblicato altrove. Tale materiale illustrativo dovrà essere riprodotto con la dicitura "per concessione di..." seguito dalla citazione della fonte di provenienza.

PRESENTAZIONE

Dopo 5 anni di attività sotto la guida del Prof. Cattin, il Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi inizia con il primo numero del 2023 una nuova fase sotto la guida di un nuovo gruppo di soci della Società Italiana per lo Studio dell'Arteriosclerosi che si prenderà cura della produzione del Giornale.

La Società ringrazia il Prof. Cattin, il Comitato di Redazione e tutti coloro che nella precedente gestione editoriale hanno contribuito con grande impegno e passione a rendere il Giornale un utile ed interessante strumento per l'aggiornamento per i soci ed i non soci. Un particolare ringraziamento va alla Fondazione S.I.S.A. e tutto il suo personale che hanno supportato con perizia e capacità la realizzazione di molte parti del Giornale. Un doveroso ringraziamento va anche alla sig.ra Elisabetta Garbagna ed al dr. Paolo Zoncada di EDIMES che hanno così bene fin qui supportato la realizzazione pratica di questo Giornale.

Nel corso degli ultimi anni il Giornale ha affrontato tutti i principali temi dell'arteriosclerosi passando dalla trattazione di aspetti clinico-terapeutici nel campo delle dislipidemie e degli altri fattori di rischio alla descrizione dei meccanismi di malattia e di azione dei nuovi farmaci, alla discussione delle Linee Guida ed alle revisioni critiche di argomenti di grande rilevanza nel campo dell'arteriosclerosi. Il Giornale

ha inoltre presentato focus su tematiche di attualità, position paper, descrizioni dei principali studi promossi dalla S.I.S.A., quali lo studio Lipigen, i riassunti delle comunicazioni presentate al Congresso nazionale annuale della S.I.S.A, nonché una pronta e regolare sintesi dei risultati presentati nei più importanti congressi internazionali. Infine, desideriamo ricordare l'ampio volume monografico dedicato all'Arteriosclerosi prodotto nel 2021 sotto la guida dei Proff. Cattin e Fellin e con il contributo di un gran numero di membri della S.I.S.A.

La nuova redazione potrà certamente contare sul contributo dei nuovi membri del Comitato di Redazione nonché sui soci della S.I.S.A., ed in particolare quelli del gruppo Giovani, che sono invitati tutti a collaborare attivamente al Giornale.

L'augurio è quello di mantenere e possibilmente migliorare la qualità finora raggiunta e promuovere un rinnovato interesse, non solo verso il Giornale, ma anche nei confronti della Società, che, anche in questo modo, cerca di mantenere attivi i rapporti tra i suoi soci.

Alberico Catapano
Presidente S.I.S.A.

Francesco Angelico
Editore GIA

PRESENTAZIONE DEL NUMERO

■ MEDICINA SCIENZA E SOCIETÀ

Storia del Seven Countries Study: un percorso di 60 anni dalle origini all'estinzione delle coorti

L'articolo è una interessante narrazione dell'organizzazione e dello svolgimento del Seven Countries Study dal suo inizio nel 1958 fino all'estinzione delle coorti dopo 60 di follow up. Lo studio ha rappresentato una tappa storica nel campo del progresso delle conoscenze dell'epidemiologia cardiovascolare e della cardiopatia coronarica in particolare. Infatti, si è stato il primo studio al mondo che ha dimostrato l'esistenza di grandi differenze di prevalenza, incidenza e mortalità coronarica tra popolazioni diverse, ed ha spiegato gran parte di queste differenze con la diversa distribuzione di alcuni fattori di rischio. Gli Autori descrivono i principali risultati di questa straordinaria impresa e, in particolare, le associazioni a livello ecologico tra eventi cardiovascolari nelle differenti coorti arruolate nello studio e i livelli della colesterolemia e le abitudini alimentari. In particolare, viene spiegato come si è arrivati al concetto del ruolo protettivo della Dieta Mediterranea. L'articolo ha un carattere prevalentemente storico e, oltre alla presentazione dei risultati più importanti, comprende anche a descrizione di aneddoti, curiosità e difficoltà incontrate durante il lungo percorso dello studio.

The Seven Countries Study: a journey lasting 60 years from the start to cohorts' extinction

The article is an historical description of the organization and development of the Seven Countries Study from its beginning in 1958 until the extinction of the cohorts after 60 follow-ups. The study represented a historic step in the field of progress in knowledge of cardiovascular epidemiology and coronary heart disease in particular. In fact, it was the first study in the world that demonstrated the existence of large differences in coronary heart disease prevalence, incidence and mortality between different populations, and explained most of these differences with the different distribution of some risk factors. The authors describe the main results of this extraordinary enterprise and, in particular, the ecological associations between cardiovascular events in the different cohorts enrolled in the study and cholesterol levels and dietary habits. In particular, it is explained how the concept of the protective role of the Mediterranean Diet was arrived at. The article has a predominantly historical character and, in addition to the presentation of the most important results, also includes a description of anecdotes, curiosities and difficulties encountered during the long course of the study.

■ MARCATORI DI RISCHIO

Fattori di rischio per il tromboembolismo venoso: dall'epidemiologia alla fisiopatologia

La rassegna affronta in modo comprensivo gli aspetti epidemiologici e fisiopatologici del tromboembolismo venoso che rappresenta oggi la terza causa di morte nella popolazione generale. In particolare, viene descritta la prevalenza dei vecchi e nuovi fattori di rischio e i loro ruoli nella fisiopatologia della trombosi venosa. Particolare attenzione viene rivolta al ruolo patogenetico dei tumori, del diabete, dell'obesità e dell'infezione da COVID-19. Inoltre, vengono discussi i possibili effetti dell'immobilità prolungata durante i voli, della chirurgia generale ed ortopedica, dei traumi, del fumo e di condizioni quali la gravidanza, la terapia contraccettiva orale e la terapia ormonale sostitutiva. Infine, la rassegna prende in considerazione le possibili cause genetiche e immunologiche quali le mutazioni del Fattore V Leyden e del PAI-1 e la sindrome da anticorpi antifosfolipidi.

Risk factors for venous thromboembolism: from epidemiology to pathophysiology

This comprehensive review addresses the epidemiological and pathophysiological aspects of venous thromboembolism which today represents the third leading cause of death in the general population. In particular, the prevalence of old and new risk factors and their role in the pathophysiology of venous thrombosis are described. Particular attention is paid to the pathogenic role of cancer, diabetes, obesity and COVID-19 infection. Moreover, the possible effects of long-haul flight, general and orthopaedic surgery, trauma, smoking, and conditions such as pregnancy, oral contraceptive and hormone replacement therapy are discussed. Finally, the review considers possible genetic and immunologic causes such as Factor V Leyden and PAI-1 mutations and antiphospholipid antibody syndrome.

■ ALIMENTAZIONE E PEDIATRIA

La dieta Mediterranea nel bambino affetto da dislipidemia primitiva

Pochi studi hanno valutato il ruolo della dieta Mediterranea per il trattamento della dislipidemia in età pediatrica. Questo lavoro sperimentale mostra i risultati di un intervento dietetico di 6 mesi mediante la dieta Mediterranea su un gruppo di bambini ed adolescenti con ipercolesterolemia familiare o iperlipidemia poligenica. I risultati mostrano una buona aderenza alla dieta in oltre la metà dei soggetti e un significativo miglioramento del profilo lipidico.

Mediterranean diet in children with primary dyslipidaemia

Few studies have evaluated the role of the Mediterranean diet for the treatment of dyslipidaemia in children. This experimental work shows the results of a 6-month dietary intervention using the Mediterranean diet on a group of children and adolescents with familial hypercholesterolemia or polygenic hyperlipidaemia. The results show good adherence to the diet in over half of the subjects and a significant improvement in the lipid profile.

■ NOTIZIE DA CONGRESSI

Notizie dal congresso dell'American Heart Association 2022.

UN RICORDO DEL PROF. MARIO MANCINI

IN MEMORIA DEL PROF. MARIO MANCINI

PAOLO RUBBA*Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Federico II, Napoli*

Ci ha lasciato il 22 Gennaio scorso all'età di 92 anni il Prof. Mario Mancini. Già cinquant'anni fa tra i fondatori e promotori dei Gruppi di Studio per Arteriosclerosi e della Società Scientifica che negli anni si è sviluppata nell'attuale Società per lo Studio dell'Arteriosclerosi (SISA). Manca molto a tutti noi che abbiamo avuto il privilegio di conoscerlo di persona e di lavorare con lui. Leader forte ed al tempo stesso gentile e rispettoso, con una grande capacità nel mettere insieme energie intellettuali e operative per conseguire obiettivi prestigiosi.

Si era laureato in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Napoli, specializzandosi in Medicina Interna e Malattie Cardiovascolari. Subito dopo la Laurea aveva continuato la sua formazione negli Stati Uniti presso il Laboratory of Physiological Hygiene dell'Università del Minnesota, diretto dal nutrizionista Ancel Keys. Partecipò così ad una ricerca pionieristica sulle relazioni tra alimentazione e malattie cardiovascolari su base aterosclerotica, destinata a diventare un caposaldo della medicina preventiva. Con altri epidemiologi e nutrizionisti, quali Flaminio Fidanza e Alessandro Menotti sviluppò il concetto di Dieta Mediterranea, quale stile di alimentazione naturale in popolazioni a bassa incidenza di malattie cardiovascolari.

Tra il 1968 e 1970 ha inoltre compiuto studi e ricerche in Inghilterra presso il Dipartimento di Medicina dell'Hammersmith Hospital/Royal Postgraduate School of Medicine, di Londra. Particolarmente proficua fu la sua collaborazione col Biochimico clinico Barry Lewis nel campo delle dislipidemie e del diabete. Con Barry Lewis e con Gerd Assman, Rodolfo Paoletti e Anders Olsson sviluppò numerose iniziative scientifiche nell'ambito della International Task Force on Atherosclerosis.

Dal 1974 è stato Professore ordinario di Semeiotica Medica e dal 1982 di Clinica Medica presso l'Università Federico II di Napoli, nel ruolo di Direttore della Clinica e poi del Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dal 1982 al 2001 e Direttore della Scuola di Specializzazione in Medicina Interna dal 1984 al 2002. Mario Mancini si è distinto per la sua leadership culturale nei confronti dei suoi studenti, molti dei quali sono poi diventati suoi affezionati collaboratori.

Dagli anni '70 ha partecipato allo sviluppo scientifico di quella comunità di Medici e ricercatori che oggi è denominata Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA). Molte volte relatore, coordinatore di tavole rotonde o interprete di lezioni magistrali. Fu tra i principali promotori insieme ai professori Rodolfo Paoletti e Gaetano

Crepaldi dei Gruppi di Studio per l'Aterosclerosi, che si proponevano la diffusione culturale a livello territoriale delle novità e dei progressi nel settore dell'Aterosclerosi. Mario Mancini ha sempre incoraggiato e sostenuto tutti, colleghi e studenti, partecipando spesso in prima persona alle iniziative scientifiche della European Atherosclerosis Society (EAS) e della International Arteriosclerosis Society (IAS). È stato un fautore delle interazioni e collaborazioni internazionali, favorendo e valorizzando le esperienze scientifiche dei suoi allievi presso i più importanti istituti di ricerca, Europei ed Americani.

È stato presidente dell'Advisory Scientific Board della World Heart Federation e fondatore nel 1990 della rivista internazionale *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, che da molti anni è diventata pubblicazione ufficiale della Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA).

Autore di oltre 500 pubblicazioni scientifiche sulla nutrizione clinica e la medicina cardiovascolare, mantenne costantemente negli anni un impegno professionale attento e dedicato, per cui fu un medico molto amato e stimato dai suoi pazienti, che ancora oggi lo rimpiangono.

Sia nell'ambiente scientifico che in quello professionale, Mario Mancini lascia un ricordo indelebile della sua gentilezza e disponibilità, unita a profondo rispetto e umanità, nei confronti di qualsivoglia persona. In coloro i quali ebbero la fortuna di lavorare con lui sicuramente c'è la sensazione di vuoto per la grave perdita, unita alla consapevolezza di un arricchimento personale e professionale unici.

Mario Mancini amava il mare, la vela, la musica classica, l'arte e ancora la sua cara moglie, i figli la gente... Mario Mancini amava la vita....

Arrivederci grande Maestro.

MEDICINA SCIENZA E SOCIETÀ

STORIA DEL SEVEN COUNTRIES STUDY: UN PERCORSO DI 60 ANNI DALLE ORIGINI ALL'ESTINZIONE DELLE COORTI

The Seven Countries Study: a journey lasting 60 years from the start to cohorts' extinction

ALESSANDRO MENOTTI, PAOLO EMILIO PUDDU*Associazione per la Ricerca Cardiologica, Roma***SUMMARY**

The Seven Countries Study of Cardiovascular Diseases was the first epidemiological investigation at international level dealing with coronary heart disease. It started in 1958 enrolling 16 cohorts of middle-aged men in 8 nations of 7 countries of 3 continents and the follow-up for survival and mortality has reached 60 years for 10 of the 16 cohorts with the practical extinctions of the same.

The present contribution is an historical description of this long enterprise including some major results but mainly a number of details and historic facts that are little known or simply unknown.

The study has shown the existence of large differences in the occurrence and mortality from coronary heart disease across various international cohorts; that such differences were largely explained, at ecological levels, by serum cholesterol levels and dietary habits, mainly the intake of saturated fat; that within cohorts levels of serum cholesterol, blood pressure and smoking habits are predictive, at individual level, of coronary heart disease. Moreover, the study prompted the identification of the so-called Mediterranean Diet. Many other, largely unexpected, findings were identified in the long-term follow-up.

Key words: *Seven Countries Study, Mediterranean diet, CHD, risk factors, cholesterol, prediction.*

Premessa

Questo articolo, pur essendo basato su una ricerca scientifica, ha un carattere prevalentemente storico ed ha l'intento di descrivere un'impresa epidemiologica singolare, durata decenni, comprendente anche la documentazione di curiosità di

Indirizzo per la corrispondenza

Paolo Emilio Puddu
Via Voghera, 31 - 00182 Roma
E-mail: puddu.pe@gmail.com

vario tipo e di problemi negativi incontrati lungo il suo percorso. Non verranno citate o commentate analisi relative a singole coorti o singoli Paesi (salvo rare eccezioni) mentre i dati numerici, le tabelle e le figure saranno limitati e la bibliografia sarà confinata ad una selezione di contributi esemplificativi e significativi.

Introduzione

La storia cominciò negli anni 1950 quando il Prof. Ancel Keys, professore di fisiologia all'Università del Minnesota, dopo una lunga serie di studi pilota ed esplorativi in vari paesi e la messa a punto di numerose metodologie di misura da adottare "sul campo", avviò quello che doveva diventare il primo vero studio epidemiologico sulla cardiopatia coronarica di portata internazionale.

Le sue esperienze precedenti erano state multiformi ed erano passate attraverso titoli accademici in zoologia, economia, biochimica e fisiologia nonché attraverso ricerche classiche come il più grande esperimento mai eseguito sulla fisiologia del digiuno, una serie ormai storica di studi sperimentali sulle relazioni tra i vari grassi della dieta e la colesterolemia nonché l'avvio del primo studio epidemiologico sulla cardiopatia coronarica, conosciuto come il "Minnesota Professional and Business Men Study" che precedette di 2 anni l'inizio del più famoso studio di Framingham.

Recentemente è stato scoperto, negli archivi dell'Università del Minnesota, un documento scritto dal Prof. Keys nel Novembre 1958 che in 20 pagine dattiloscritte descriveva l'idea di quello che sarebbe diventato il Seven Countries Study of Cardiovascular Diseases (SCS) (1). Il testo conteneva la descrizione di ipotesi, scopi e propositi, caratteristiche generali del programma, misure ed osservazioni, organiz-

zazione, caratteristiche delle aree e delle popolazioni, procedure per l'arruolamento delle popolazioni, squadre per il lavoro sul campo, tipologia delle operazioni sul campo, follow-up interinale, costi e budget.

Il SCS intendeva rispondere ad una serie di ipotesi sviluppate nell'esperienza precedente che riguardavano sostanzialmente il tentativo di fornire soluzione a tre quesiti:

1. se tra popolazioni diverse e contrastanti fossero dimostrabili reali differenze di prevalenza, incidenza e mortalità per cardiopatia coronarica (infarto, morte improvvisa, etc.);
2. se tali differenze, qualora vere, fossero almeno in parte spiegate da diverse caratteristiche delle popolazioni in questione e specie quelle legate alle abitudini di vita ed a quelle alimentari in particolare;
3. se all'interno delle singole popolazioni fossero identificabili caratteristiche personali capaci di predire la comparsa di futuri eventi coronarici maggiori.

Organizzazione dello studio, prima fase

Quella che definiamo prima fase dello studio corrisponde alla fase iniziale a partire dal 1958 con un follow-up delle coorti di circa 15 anni e con una completa responsabilità del Prof. Keys fino al 1986 circa, anche se tale data non corrisponde alla scadenza esatta del follow-up sopra-citato. Tale fase fu di fatto preceduta da un'altra fase preparatoria durata almeno 6 anni.

Il percorso fu lungo e difficile, passando attraverso la ricerca di collaboratori in vari Paesi, addestrandoli presso il famoso Laboratory of Physiological Hygiene dell'Università del Minnesota, dove cominciò a formarsi la grande famiglia del Seven Countries; richiedendo ed ottenendo finanziamenti dal National Institute of

Health (NIH) degli USA ed organizzando una complicata logistica operativa in 7 Paesi di 3 continenti. Alla fine, con inizio nel 1958 e termine nel 1964, furono arruolati 16 campioni di popolazione, costituiti da uomini di età compresa tra 40 e 59 anni, situati negli Stati Uniti (1), in Finlandia (2), in Olanda (1), in Italia (3) nell'ex-Iugoslavia (5) (già da allora suddivisa per le finalità dello studio in Croazia e Serbia), in Grecia (2) ed in Giappone (2) per un totale di 12.763 soggetti ed ottenendo altissime partecipazioni a quell'esame iniziale.

Le misure negli esami sul campo comprendevano questionari sullo stato sociale e sull'attività fisica, misure biochimiche, biofisiche ed antropometriche, una visita medica con anamnesi ed esame obiettivo, la registrazione di un elettrocardiogramma a riposo e da sforzo ed un test spirometrico (2). Un elenco dettagliato delle misure eseguite è riportato nella *Tabella 1*.

Una caratteristica dello studio fu quella di adottare tecniche di misura fortemente standardizzate e sottoposte a rigidi controlli di qualità. Nonostante il notevole numero di misure effettuate, molte altre furono scartate perché a quel tempo non fu possibile realizzare adeguate procedure di standardizzazione. Furono escluse p.e. le misure della glicemia, delle alfa-lipoproteine (un modo a quei tempi per caratterizzare il colesterolo-HDL), della trigliceridemia, di alcuni indicatori della coagulazione, della radiografia del torace e di altre per le quali grande attenzione era stata posta nel corso degli studi pilota. Molte misure furono centralizzate, quando possibile, come p.e. la determinazione della colesterolemia, l'interpretazione degli elettrocardiogrammi, la lettura dei tracciati spirometrici, la formulazione finale delle diagnosi cliniche secondo criteri predeterminati e l'assegnazione delle cause di morte nel corso del follow-up.

La maggior parte delle tecniche di misura impiegate sul campo furono poi riportate nel manuale dell'OMS intitolato *Cardiovascular Survey Methods*, pubblicato nel 1968 (3).

In particolare tra le misure centralizzate, la colesterolemia venne misurata in due laboratori, a Minneapolis ed a Napoli, con una tecnica attendibile su sieri seccati su carta da filtro che permettevano una facile conservazione e trasportabilità, (4); gli elettrocardiogrammi vennero interpretati a Minneapolis da parte di tecnici addestrati e sotto supervisione usando il Codice del Minnesota (5); nella stessa sede veniva eseguita la conversione dei tracciati spirometrici in dati numerici; la formulazione delle diagnosi sul campo furono basate su criteri predeterminati ed eseguite da due ricercatori per i primi 14 anni e da uno solo di loro successivamente, utilizzando criteri e codici creati ad-hoc per lo studio (6). Lo stesso avvenne per la determinazione delle cause di morte basate sulla revisione 8 della Classificazione Internazionale dell'OMS (ICD-8) (7) e su un sistema di codici specifici per lo studio, che oltre alla disponibilità del certificato di morte furono basate (in almeno la metà dei casi) sulla disponibilità dei dati raccolti negli esami sul campo, su visite interinali a malati, sulla revisione di cartelle cliniche ospedaliere e su interviste con medici ospedalieri, medici di famiglia, familiari di malati e deceduti ed ogni altro possibile testimone degli eventi. Tutto ciò precedette di molti anni la creazione la parte dell'OMS della *Verbal Autopsy* (Autopsia Verbale), basata su questionari ad hoc che fu utilizzata specie nei Paesi in via di sviluppo (8).

Il numero di coorti sottoposte alle varie rilevazioni all'esame iniziale e durante il follow-up è indicato nella *Tabella 2*.

Le operazioni di screening sul campo erano condotte da squadre multinazionali

di medici, infermieri e tecnici che usualmente si distribuivano il lavoro assegnando ai rappresentanti nazionali i compiti che richiedevano la conoscenza della lingua locale (anche se vi furono eccezioni legate a poliglotti capaci di inserirsi anche in que-

sta attività), mentre tutte le altre operazioni erano affidate ai membri stranieri della squadra, creando in tal modo una completa e sostanziale fusione dell'intero gruppo. Questo fu uno degli elementi fondamentali nel creare la validità dei rilevamenti

**Tabella I - Dati raccolti negli esami sul campo e durante il follow-up.
Derivata da voci bibliografiche (2, 5-7, 13).**

		Note
<i>Dati anagrafici</i>	Data di nascita Età	
<i>Dati socio-economici</i>	Stato civile Numero figli Professione	
<i>Comportamenti ed abitudini di vita</i>	Attività fisica lavorativa Fumo di sigarette e di altro tipo Dieta suggerita dal medico Indagine dietetica speciale (in sottocampioni di 16 coorti, Questionario dietetico in tutti gli esaminati di 6 coorti)	
<i>Misure antropometriche</i>	Statura Statura seduta Peso Diametro biacromiale Diametro bicrestoilico, Plica cutanea tricipitale Plica cutanea sottoscapolare Circonferenza del braccio	Misure derivate: Indice di massa corporea, Rapporto tronco/statura, Indice lateralità/linearità Rapporto spalle/bacino
<i>Misure biofisiche</i>	Pressione arteriosa Frequenza cardiaca Capacità vitale Volume espiratorio forzato in ¼ sec Elettrocardiogramma a riposo Elettrocardiogramma da sforzo	Elettrocardiogramma letto secondo il codice del Minnesota
<i>Misure biochimiche</i>	Colesterolemia totale Glicosuria Proteinuria	Glicosuria e proteinuria con uristix
<i>Anamnesi clinica</i>	Famigliarità per patologie cardiovascolari maggiori Anamnesi per le più comuni patologie con particolare attenzione per patologie cardiovascolari	
<i>Esame obiettivo</i>	Completo esame obiettivo	
<i>Diagnosi in vita</i>	Basate su criteri predeterminati utilizzando anamnesi, esame obiettivo ed esami strumentali	Codificate secondo classificazione interna dello studio
<i>Cause di morte</i>	Basate su certificato di morte, esami sul campo, esami interinali ad hoc, cartelle cliniche ospedaliere, interviste con medici e famigliari	Codificate secondo la classificazione internazionale dell'OMS ICD-8 e secondo classificazione interna dello studio

Tabella 2 - Numero di coorti sottoposte a varie procedure nel corso dello studio.

Anno di follow-up	Esami sul campo	Stima incidenza	Mortalità
0	16	–	–
5	15	16	16
10	15	16	16
15	2	–	16
20	2	–	16
25	8	–	16
30	6	–	13
35	8	–	13
40	9	–	13
45	–	–	13
50	–	2	16*
55	–	–	10
60	–	–	10

*In 6 coorti mortalità per cardiopatia coronarica e per tutte le cause sono state estrapolate matematicamente a 50 anni a partire da un follow-up più breve.

e nel cementare la collegialità e l'amicizia tra i ricercatori dei vari Paesi, che spesso si estese alle rispettive famiglie.

I membri stranieri delle squadre in azione, parteciparono alle operazioni sul campo una sola volta, altri varie volte, altri nella maggior parte delle occasioni per un periodo di oltre 10 anni. Alcuni svolsero anche il ruolo di "controllori" per l'istruzione dei rilevatori e la validazione delle procedure. Di fatto le operazioni di screening furono continue, senza soste, tra il 1958 ed il 1974, perché oltre al primo esame erano previsti riesami dopo 5 e 10 anni.

Il lavoro sul campo durava circa un mese per ogni popolazione ad eccezione di quello che coinvolse il campione Americano che durò circa 2 anni a causa della maggiore dimensione e della dispersione geografica. Era sempre necessario adattarsi a situazioni locali, non ideali dal punto di vista logistico ed organizzativo e risolvere una quantità di problemi contingenti e talora di emergenze. Molto spesso era necessario lavorare anche nei giorni festivi,

per aumentare la partecipazione dei soggetti prescelti e quasi sempre i ricercatori avevano anche compiti "manuali" nel caricare e scaricare e nel montare e smontare il materiale e le attrezzature utilizzate, finendo per vivere una situazione da circo equestre.

Molti ricercatori hanno vissuto reali avventure che vengono sempre ricordate con piacere. Le sedi di lavoro furono le più varie e disparate, passando da un vagone ferroviario attrezzato ad ambulatorio negli Stati Uniti, ad un garage dei pompieri in Olanda, da un convento e una cantina in alcune aree della Jugoslavia, dal pronto soccorso della Stazione Termini a Roma ad una fabbrica di camicie a Crevalcore in Emilia (guardata in funzione di cane da guardia da un piccolo coccodrillo, vivo), per finire con una caserma delle guardie di frontiera in Finlandia. Spesso fu necessario risolvere problemi veramente imprevisti, come p.e. rieseguire da capo i prelievi di sangue quando si scoprì, a Creta, che gli escrementi depositati dalle mosche sui

sieri seccati su carta da filtro facevano artificialmente aumentare i valori della colesterolemia (per la presenza di steroli aspecifici); oppure, in seguito ad un guasto, smontare 2 elettrocardiografi in Dalmazia per ricostruirne uno funzionante; oppure correre ad acquistare delle stufe elettriche a Montegiorgio nelle Marche quando, alla fine di un Aprile per il momento mite, arrivò un'incredibile nevicata con freddo; oppure coesistere difficilmente con un'epidemia di peste suina in Slavonia e quasi contemporaneamente interrompere tutte le operazioni perché il Maresciallo Tito aveva requisito l'albergo dove risiedeva la squadra dei ricercatori per venire a schiarare i suoi carri armati di fronte a quelli Russi che si trovavano al di là del vicino confine con l'Ungheria (1968); oppure in Finlandia scoprire (dopo giorni di disperazione) che la registrazione degli elettrocardiogrammi era fortemente disturbata da potenti onde elettromagnetiche provenienti da un gigantesco pela-patate situato nella cucina situata al piano inferiore della caserma delle guardie di frontiera.

Un'importante componente dello studio era legata al rilievo delle abitudini alimentari delle popolazioni in studio e quindi tra i ricercatori era largamente diffusa la cultura nutrizionale con conseguenti interessi culinari nell'andare a scoprire i più gustosi e possibilmente più sani piatti locali. In molte circostanze, specie nelle aree rurali e nei primi anni di lavoro, almeno un pasto al giorno veniva consumato dalla squadra presso una famiglia locale che si prestava allo scopo. Una delle conseguenze fu, p.e., che al ritorno dalle spedizioni in Finlandia molti si sentivano "imburrati", mentre al ritorno dalla Grecia la sensazione era quella di essere "oleati", per non parlare della strana sensazione di puzzare di pesce dopo le spedizioni in Giappone. La procedura per la determinazione della

dieta sarà riportata nel capitolo sulla Dieta Mediterranea descritta nei risultati della prima fase dello studio.

Un altro aspetto avventuroso nei primi anni della prima fase fu costituito dalla memorizzazione ed analisi dei dati che avveniva su schede perforate e con l'uso di macchine particolarmente complesse (e rumorose) che fornivano, con sorteggio, la suddivisione delle schede in base a criteri predeterminati e con ciò la possibilità di creare raggruppamenti ma con un lavoro lento, impreciso e limitato a calcoli elementari. Con l'arrivo di veri computer le cose cambiarono ma il sistema era ancora imperfetto e soprattutto lento. Per esempio, il SCS fu uno dei primi studi epidemiologici ad impiegare la funzione logistica multipla per la stima del rischio multivariato ed il programma era costituito da oltre 20 kg di schede perforate. Nei primi anni 1970, riusciti a far importare (illegalmente) tale programma dagli USA, il più potente computer IBM disponibile in Italia presso l'Istituto Superiore di Sanità impiegava circa 50 minuti per risolvere l'equazione. Da notare che tale computer costava, a quei tempi, circa 350 milioni di lire di affitto all'anno (non era acquistabile) e consisteva in 5-6 enormi armadi metallici, da una macchina che ingoiava le schede perforate e da un'enorme stampante per fogli altrettanto enormi. Sempre in quel tempo, il più potente computer disponibile all'Università del Minnesota (il famoso CDC 6600) impiegava circa 6 minuti per risolvere la stessa equazione. Alcuni decenni dopo un desk-top portatile del peso inferiore a 2 kg e del costo di poco più di 1.000 Euro attuali utilizza il programma memorizzato in una pennetta di pochi grammi e impiega pochi secondi per risolvere l'equazione.

Il coordinamento dello studio fu tenuto con atteggiamento paterno e patriarca-

le ma anche con pugno di ferro dal Prof. Keys, dalla base operativa di Minneapolis nella sede del Laboratory of Physiological Hygiene che ebbe la sua sede, per molti anni, all'ingresso n. 27 sotto le scalinate dello stadio dell'Università – il famoso Stadium Gate 27 –. Tale laboratorio per almeno 2 decenni fu la Mecca degli epidemiologi cardiovascolari che andavano a farsi istruire e ad analizzare i dati.

Fra coloro che ebbero grandi responsabilità nelle prime fasi storiche dello studio vanno ricordati i Prof. Taylor e Blackburn dell'Università del Minnesota, il Prof. Karvonen e il Dr. Punsar in Finlandia, il Prof. Van Buchem in Olanda, il Prof. Fidanza, il Prof. Vittorio Puddu, il Dr. Monti in Italia, i Prof. Buzina e Mohacek in Croazia, i Prof. Djordjevic e Nedeljkovic in Serbia, i Prof. Aravanis e Dontas in Grecia ed il Prof. Kimura in Giappone.

Il cambio di ruolo del Prof. Keys

Con il pensionamento del Prof. Keys dall'Università del Minnesota, nel 1972, gran parte delle attività di coordinamento e soprattutto quelle del follow-up per la mortalità e l'analisi dei dati vennero progressivamente trasferite a Roma, dapprima presso il Centro per le Malattie Cardiovascolari dell'Ospedale San Camillo, poi presso il Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica dell'Istituto Superiore di Sanità, quest'ultimo in collaborazione con l'Istituto Nazionale di Sanità Pubblica (RIVM) a Bilthoven in Olanda. Successivamente, tra il 1994 ed il 2000, alcune attività tornarono alla Division of Epidemiology dell'Università del Minnesota (erede del Laboratory of Physiological Hygiene), mentre dopo il 2000 gran parte dell'attività venne svolta presso l'Associazione per la Ricerca Cardiologica, a Roma.

Nel frattempo il Prof. Keys aveva sta-

bilito la sua seconda dimora a Pioppi, in provincia di Salerno, in una bella casa sul mare. Il suo interesse per lo studio rimase, ma si diluì nel tempo ed il 1986 è stato probabilmente un momento critico nella sua attività perché in tale anno fu pubblicato l'ultimo articolo in cui compariva come primo autore mentre negli anni successivi fu solo co-autore fino al 1992, ma sempre più raramente.

Struttura della seconda fase

Quella che intendiamo per seconda fase è il periodo di tempo successivo ai primi 15 e fino ai 60 anni di follow-up, ma che di fatto iniziò nella seconda metà degli anni 1980.

Dopo i primi 10 anni di follow-up gli esami periodici quinquennali non furono più finanziati né coordinati centralmente (anche se eseguiti più o meno regolarmente in molti campioni), ma all'anno 15 gli esami sul campo furono ripetuti solo in Finlandia e all'anno 20 solo in Italia. Rimasero comuni l'uso di questionari e procedure identiche e centralizzate (ma coordinate in Europa) ed i meccanismi per il follow-up della mortalità e delle cause di morte. Sempre in Europa si provvide ad omogeneizzare i dati dei riesami periodici e quelli della mortalità ed a creare i relativi files.

In 9 coorti Europee si svolsero esami quinquennali successivi all'anno 10, almeno una volta e per un massimo di 4 volte a partire dall'anno 25 e fino all'anno 40 di follow-up.

Nel 2021, tra i 16 campioni di popolazione, la raccolta dei dati di mortalità aveva raggiunto 60 anni di follow-up in 10 coorti, con la sostanziale estinzione delle stesse.

Col passare degli anni, la generazione che aveva avviato lo studio è andata in pensione ed abbiamo avuto anche molte

perdite. Entro il 2019 sono scomparsi quasi tutti i ricercatori che avevano avviato lo studio e probabilmente l'unico sopravvissuto è il Prof. Blackburn che nel 2022 ha compiuto 97 anni.

Nel frattempo sono subentrate nuove leve che hanno configurato il gruppo dei ricercatori della seconda generazione, tra i quali vanno soprattutto ricordati il Prof. Daan Kromhout, olandese, che ha fornito mezzi, organizzazione, strutture ed idee per mantenere in vita lo studio fino al lunghissimo follow-up sopra descritto ed il Prof. Hironori Toshima, giapponese, che ha organizzato uno straordinario convegno sul Seven Countries a Fukuoka in Giappone nel 1993 per celebrare i 35 anni di attività. La Prof.ssa Aulikki Nissinen divenne responsabile per la Finlandia, il Prof. Antony Kafatos per la Grecia, il Prof. Hisashi Adachi per il Giappone, il Prof. David Jacobs per gli USA, mentre non fu identificabile un chiaro responsabile per la Serbia.

Uno degli autori di questo articolo (AM) ha avuto il singolare destino di trovarsi a cavallo tra le prime due generazioni: infatti era il più giovane della prima generazione e, non essendosi ancora ritirato ai fini di questo studio, divenne il più anziano della seconda generazione.

Nel 2006, un incontro tenutosi a Roma tra i potenziali ricercatori ancora in attività, formalizzò l'esistenza di una Terza Generazione ed affidò il coordinamento dello studio al Prof. Kromhout ed al Prof. Menotti, mentre il Prof. Blackburn assunse il ruolo di Presidente onorario. Tuttavia, solo due, forse tre ricercatori divennero veramente attivi negli anni successivi.

La scomparsa del Prof. Keys e le critiche postume al Seven Countries

Nel 2004, all'età di oltre 100 anni è scomparso il Prof. Keys, lasciando un grande

vuoto ma un'eredità straordinaria. Successivamente a questo doloroso evento cominciarono a comparire numerose critiche nei riguardi della sua attività scientifica e del SCS in particolare. Tale operazione venne eseguita prevalentemente da parte di giornalisti e scrittori, molto meno da parte di ricercatori. Gli stessi suggerivano la necessità di incrementare i consumi di latte, burro, carne ed in genere di alimenti ricchi in grassi saturi per prevenire le malattie cardiovascolari. Vennero sollevati problemi relativi alla selezione delle popolazioni, all'esclusione della Francia tra i Paesi partecipanti, alla raccolta di dati dietetici durante la quaresima in Grecia, al valore dello zucchero quale alimento pericoloso per la salute, alla pubblicazione di grafici erroneamente attribuiti al SCS, all'associazione tra grassi totali nella dieta con la mortalità per cardiopatia coronarica, al valore delle associazioni ecologiche (tra gruppi invece che tra individui) tra possibili cause e possibili effetti.

Di fatto queste critiche postume erano largamente basate su notizie e informazioni false (fake news) ed erano fornite da persone che non avevano letto le monografie né gli articoli originali, riportando false impressioni ed interpretazioni spesso trasmesse da una cascata di diverse fonti mediatiche.

La riabilitazione del Prof. Keys e del Seven Countries

Il Prof. Keys non potette rispondere alle critiche e nel corso di vari anni i suoi collaboratori ebbero grandi difficoltà nell'affrontare il problema, ma nel corso del tempo avvenne la sua riabilitazione prevalentemente legata a due episodi.

Nel 2017 la Society for Epidemiology Research negli USA celebrò i suoi 50 anni e decise di ripubblicare i 15 migliori ar-

ticoli comparsi durante 50 anni nella sua rivista, l'*American Journal of Epidemiology*. I cosiddetti "articoli storici" furono selezionati tra migliaia ed uno di questi fu un articolo sul Seven Countries pubblicato nel 1986 dal Prof. Keys con 14 collaboratori che riguardava la dieta e la cardiopatia coronarica con 15 anni di follow-up (9). Esso rappresentava una descrizione completa delle relazioni ecologiche tra dieta e cardiopatia coronarica e mortalità totale nonché del ruolo di alcuni fattori di rischio come colesterolemia, pressione arteriosa e fumo. Inoltre per la prima volta fu valutato il ruolo del rapporto grassi monoinsaturi/grassi saturi che dimostrò una forte associazione inversa a livello ecologico con la mortalità per cardiopatia coronarica e con la mortalità totale. Tale rapporto rappresentava approssimativamente un indicatore della Dieta Mediterranea dove i grassi monoinsaturi sono quelli prevalentemente contenuti nell'olio di oliva. Incidentalmente, come indicato sopra, questo articolo fu l'ultimo del SCS nel quale il Prof. Keys ebbe il ruolo di primo autore.

Sempre nel 2017, venne pubblicato su Internet un White Paper riguardante il Prof. Keys ed il Seven Countries commissionato dalla True Health Initiative (USA) (10) e scritto da eminenti ed indipendenti esperti. Le 64 pagine del testo erano basate su fonti originarie, documenti storici e revisione e critiche da parte dei ricercatori del SCS. L'insistente ricerca della verità dimostrò che le critiche erano basate su informazioni false o deformate, su lettura incompleta delle pubblicazioni originarie e su errate interpretazioni di dati o semplicemente su "fake news". Inoltre, il White Paper fornì l'occasione per rispondere alle critiche con fatti documentati e di chiarire alcune incertezze nell'interpretazione dello studio.

In particolare:

1. La scelta delle popolazioni intendeva arruolare gruppi presumibilmente molto diversi per abitudini dietetiche e per mortalità coronarica senza peraltro avere la certezza che tali differenze fossero vere o già note a priori.
2. L'esclusione della Francia dipese da alcuni ricercatori Francesi che erano stati invitati a partecipare allo studio ma che alla fine si ritirarono; inoltre, il cosiddetto paradosso Francese non era ancora noto.
3. La misura della dieta eseguita in parte durante la quaresima nelle aree della Grecia era stata intenzionale e dimostrò che non esistevano differenze sostanziali rispetto ai periodi non quaresimali.
4. Le analisi sul consumo di zucchero dimostrarono che esisteva una sua associazione positiva con la mortalità coronarica, ma di entità inferiore a quella dei gruppi di alimenti ricchi in grassi saturi.
5. Due grafici pubblicati sui rapporti tra dieta e mortalità coronarica, derivati da dati della FAO e dell'OMS rispettivamente, falsamente attribuiti al SCS e che sembravano contraddire i risultati del SCS, erano stati prodotti diversi anni prima dei risultati del SCS e contenevano solo una parte dei Paesi coinvolti nel SCS.
6. La presenza di una modesta associazione tra consumo di grassi totali e cardiopatia coronarica osservata nel SCS non è mai stata seguita da proposte di sostituire i grassi alimentari con i carboidrati.
7. Tutte le pubblicazioni del SCS sono sempre state molto caute nell'attribuire un ruolo causale al consumo di grassi saturi.

Risultati della prima fase con follow-up di 15 anni

I risultati principali relativi alla prima fase fornirono risposte positive ai tre quesiti posti a priori e furono in larga parte riportati in due monografie (6, 11). In particolare:

Differenze di patologia tra aree

Furono documentate grandi differenze di prevalenza, incidenza e mortalità per cardiopatia coronarica tra le varie coorti, con valori molto elevati in Nord Europa e Nord America, più bassi in Sud ed Est Europa ed in Giappone; simili trend, anche se meno marcati, furono dimostrati per la mortalità per tutte le cause.

Spiegazione delle differenze

Buona parte delle differenze in questione furono significativamente associate, in termini ecologici (cioè confrontando coorti e non individui) ed in forma diretta con i consumi di grassi saturi ed in forma inversa con il rapporto grassi monoinsaturi/grassi saturi (9); inoltre, elevate correlazioni furono trovate in via diretta tra colesterolemia media delle coorti e incidenza e mortalità per cardiopatia coronarica; analoga correlazione diretta fu trovata tra consumi di grassi saturi e colesterolemia (6).

Fattori di rischio individuali

A livello individuale, all'interno delle singole aree e nel loro pool, fu documentato il potere predittivo diretto multivariato tra colesterolemia, pressione arteriosa ed abitudini al fumo ed incidenza e mortalità per cardiopatia coronarica nel corso di 5 e 10 anni di follow-up (11, 12).

Dieta Mediterranea

Il Prof. Keys è considerato lo scopritore e padre della cosiddetta Dieta Mediterranea identificata nell'ambito del Seven

Countries Study con i suoi collaboratori internazionali, ma la storia di questo aspetto è peraltro assai complessa e per certi versi assai strana.

I dati sulle abitudini alimentari vennero raccolti con complessi questionari, la pesata degli alimenti consumati a casa dei soggetti studiati e la raccolta di porzioni di alimenti per l'esecuzione di determinazioni biochimiche dei nutrienti (13). Queste operazioni vennero eseguite in coincidenza con il primo esame sul campo in sottocampioni di ogni coorte.

L'evidenza fu basata sulle relazioni ecologiche (confrontando coorti e non individui) tra dieta ed eventi coronarici e mortalità totale, legate alla stima della dieta nei sottogruppi di soggetti in ogni coorte. Il principale nutriente implicato erano i grassi saturi presenti nelle componenti animali della dieta (6, 11), mentre le abitudini dietetiche protettive erano caratterizzate dall'elevato consumo di alimenti vegetali, olio di oliva, frutta e cereali in generale e scarso consumo di carne, latte e derivati, zucchero e dolci, con moderate quantità di pesce e di alcool. Le relazioni tra consumo di grassi saturi e mortalità coronarica in 10 anni a livello ecologico sono riportate nella *Figura 1* (14).

Tuttavia, la prima volta in cui – sia pure indirettamente – il Prof. Keys accennò al Mediterraneo avvenne nel titolo del suo secondo libro sulla dieta il cui sottotitolo era *The Mediterranean Way* (15), dove i dati erano largamente supportati dai risultati dei primi 5 anni di follow-up del Seven Countries pubblicati 5 anni prima, nel 1970 (6).

Inoltre, il Prof. Keys non usò mai il termine di Dieta Mediterranea che fu usato per la prima volta in un testo scientifico pubblicato nel 1984 (non legato al SCS) il cui primo autore era Anna Ferro-Luzzi dell'Istituto Nazionale della Nutrizione a

Roma (16), termine successivamente usato (e abusato) da molti altri.

Ancora, il Prof. Keys non partecipò mai ad analisi in cui venivano usati i gruppi di alimenti invece che i nutrienti e non si occupò mai dei dati dietetici che in alcune coorti (in Finlandia, in Olanda ed in Italia) vennero raccolti in tutti i soggetti (e non solo su sotto-campioni) partecipanti ad almeno un esame sul campo.

Risultati della seconda fase, previsti e non previsti

Quozienti di mortalità a 50 anni

Le analisi condotte con un follow-up di 50 anni hanno confermato le notevoli differenze di mortalità per cardiopatia coronarica a livello ecologico tra le 16 coorti. In questo caso i valori più elevati (quozienti di 10 o più per 1000 anni persona) erano situati nelle coorti del Nord Europa e negli USA, ma anche nelle coorti Serbe di Zrenjanin e Belgrado, mentre i valori più bassi erano situati in Sud Europa ed in Giappone (17).

Analoghe differenze furono trovate per la mortalità per tutte le cause anche se con qualche variazione. I valori più elevati (quozienti di 40 o più per 1000 anni persona) erano localizzati in Finlandia ed in due aree dell'ex Jugoslavia (Slavonia e Zrenjanin), con valori più bassi altrove e minimi a Creta (18).

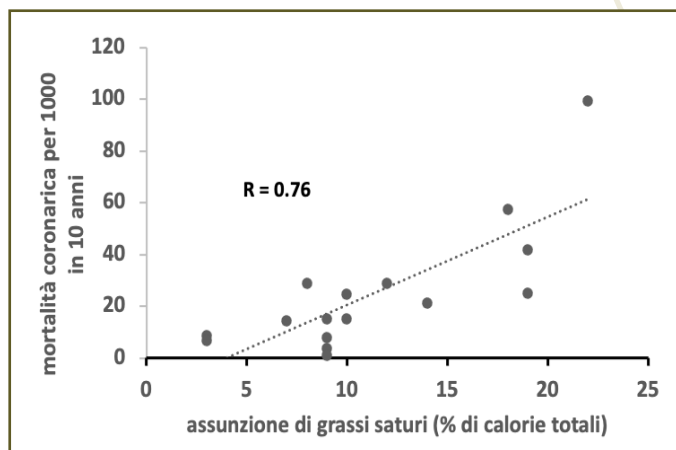


Figura 1 - Relazioni ecologiche (in 16 coorti) tra consumo di grassi saturi e mortalità per cardiopatia coronarica in 10 anni. Grafico costruito da dati tabulati da una voce bibliografica (14).

Per le aree dell'ex Jugoslavia il raggiungimento di tali livelli fu spiegato, in un'analisi dedicata alla cardiopatia coronarica, dagli straordinari incrementi nei livelli medi di pressione arteriosa e specie di colesterolemia durante il lungo follow-up (19).

Predizione degli eventi durante 50 anni

La predizione degli eventi coronarici fatali in 50 anni di follow-up, eseguita in raggruppamenti geografici delle varie coorti, ha dimostrato la persistenza del ruolo predittivo significativo dell'età, della pressione arteriosa, della colesterolemia e delle abitudini al fumo, con l'unica eccezione della colesterolemia nelle aree Giappone-

Tabella 3 - Soluzioni del modello di Cox per la predizione della mortalità coronarica durante 45 anni in 13 coorti del Seven Countries Study. Denominatore =10.628, eventi coronarici =2.377. Stime aggiustate per coorte. Dati derivati da una voce bibliografica (21).

Fattori di rischio	Coefficiente	Differenza per hazard ratio	Hazard ratio	95% limiti fiduciali
Età, anni	0,0727	5	1,44	1,38 1,50
Fumatori versus non fumatori, %	0,3602	1	1,43	1,22 1,56
Pressione sistolica, mmHg	0,0141	20	1,43	1,27 1,38
Colesterolemia, mmol/L	0,1920	1	1,21	1,17 1,25

si, probabilmente dovuta ai piccoli numeri coinvolti (20). Un esempio di predizione multivariata della mortalità coronarica a 45 anni di follow-up in un gruppo di 13 coorti è riportato nella *Tabella 3* (21).

Anche la mortalità per tutte le cause, in questo caso con un follow-up di 40 anni, risultava predetta significativamente da una serie di fattori di rischio cardiovascolare in tre raggruppamenti di coorti Europee. In particolare, età, fumo, pressione arteriosa e frequenza cardiaca erano direttamente correlate con la mortalità, mentre il volume espiratorio forzato lo era in forma inversa (22).

Somiglianza dei coefficienti multivariati dei fattori di rischio nella predizione della cardiopatia coronarica in aree diverse

Dalla letteratura non sembra che il problema abbia mai sollevato un qualche interesse. La disponibilità di 16 coorti di uomini con lo stesso range di età, situate in 7 Paesi diversi e studiate con le stesse procedure ha invece fornito lo spunto per porsi il problema e tentare di dare una risposta. L'operazione fu sviluppata lungo una serie di 5 analisi che hanno considerato in dettaglio le relazioni della pressione arteriosa, della colesterolemia e della prevalenza di fumatori nella predizione di eventi coronarici fatali sulla base di follow-up variabili tra 25 e 50 anni (23). I risultati hanno indicato in forma pressoché sistematica la non diversità dei coefficienti in questione tra le varie aree. Poiché tali coefficienti esprimono la forza di associazione tra fattori ed eventi, risulta chiaro che dalla loro dimensione non dipendono eventuali differenze di incidenza-mortalità tra gruppi, cosa che dipende invece dai valori medi che caratterizzano le varie aree. Pertanto si può ipotizzare l'esistenza di una specie di legge matematico-biologica universale che regola l'influenza dei fattori sugli eventi.

Lunga durata del potere predittivo dei fattori di rischio della cardiopatia coronarica

Viene spesso affermato che un limite temporale ragionevole per la predizione di eventi cardiovascolari in funzione dei fattori di rischio non dovrebbe superare i 5-10 anni.

Nell'ambito del SCS c'è stata molta cura nel proseguire e aggiornare il follow-up più a lungo possibile, pur subendo talora critiche da parte di chi definiva il Gruppo SCS dedicato "all'epidemiologia circolare" (mentre in effetti è invece lineare). La stima della durata del potere predittivo è stata eseguita con modelli multivariati usando una tecnica basata sull'approccio "partitioned" che consiste nell'utilizzare i valori basali dei fattori di rischio e stimare le loro relazioni con eventi collocati in blocchi temporali successivi ed indipendenti (p.e. di 5 o 10 anni ciascuno). L'esito ha dimostrato che i maggiori fattori di rischio mantengono il loro potere predittivo significativo per molti decenni e fino a quasi 40 anni, pur con un certo declino di tale potere nel corso del tempo (24).

Cardiopatie di etiologia incerta (HDUE)

L'attenzione iniziale dello studio era focalizzata sulla cardiopatia coronarica ed ha fatto trascurare l'esistenza di altre cardiopatie meno conosciute e meno note. Analisi eseguite su gruppi e sottogruppi di cardiopatie diverse dalla cardiopatia coronarica tipica hanno permesso di identificare un vasto gruppo – probabilmente eterogeneo –, inizialmente denominato cardiopatia coronarica atipica e poi HDUE (acronimo per heart disease of uncertain etiology), che hanno caratteristiche comuni tra loro, ma opposte a quelle della cardiopatia coronarica. In particolare si tratta di casi classificati come cardiopatia coronarica cronica, di casi di cardiopatia ipertensi-

va (usualmente non convalidata dalla coesistenza di ipertrofia ventricolare sinistra) e di un ampio gruppo di cardiopatie “sintomatiche” (secondo la classificazione internazionale) costituite da insufficienza cardiaca ed aritmie varie in assenza delle sindromi tipiche della cardiopatia coronarica (25). Tali condizioni, che complessivamente coprono circa il 20% di tutta la mortalità cardiovascolare ed il 10% della mortalità totale, sono caratterizzate da relazioni inverse o nulle con la colesterolemia, nessuna protezione da parte della dieta Mediterranea e dell’attività fisica vigorosa, comparsa ad età superiore rispetto alla cardiopatia coronarica ed età alla morte decisamente superiore a quella della cardiopatia coronarica. Tutto questo ha fatto pensare a due patologie diverse (cardiopatia coronarica ed HDUE) e all’assenza di una reale componente aterosclerotica coronarica nelle forme HDUE.

Nuovi reperti sulla Dieta

La disponibilità di dati biochimici dettagliati relativi allo studio della dieta eseguito all’esame iniziale in sotto-campioni delle varie coorti ha permesso di eseguire un’analisi ecologica tra una serie di sotto-tipi di acidi grassi e la mortalità per cardiopatia coronarica in 25 anni (26). Vari acidi grassi saturi naturali e gli acidi grassi trans erano fortemente associati, in forma diretta, con la mortalità coronarica.

Inoltre, per la prima volta è stato analizzato il ruolo di 18 gruppi di alimenti, sempre rilevati nell’esame iniziale su sotto-campioni delle varie coorti. In generale, alimenti di origine animale e lo zucchero erano direttamente correlati con la mortalità coronarica in 25 anni, mentre gli alimenti di origine vegetale (compreso l’olio di oliva) ed il pesce lo erano in forma inversa (27). Un’analisi fattoriale su tale materiale ha documentato una forte relazione

positiva tra *factor score* e mortalità coronarica in 25 anni (Figura 2).

Nel 2004, il Prof. Fidanza pubblicò un punteggio dietetico a-priori denominato Mediterranean Adequacy Index (MAI) che poneva al numeratore gli alimenti di origine vegetale ed il pesce ed al denominatore gli alimenti di origine animale, lo zucchero ed i dolci. Anche il MAI risultò fortemente correlato, ma in forma inversa su base ecologica, con la mortalità coronarica in 25 anni (28).

Utilizzando i dati di mortalità a 50 anni (estrapolati con stima matematica per alcune coorti che non avevano raggiunto i 50 anni di follow-up) venne eseguita una complessa analisi ecologica che aveva come end-point la mortalità per tutte le cause. Venne confermata una notevole varia-

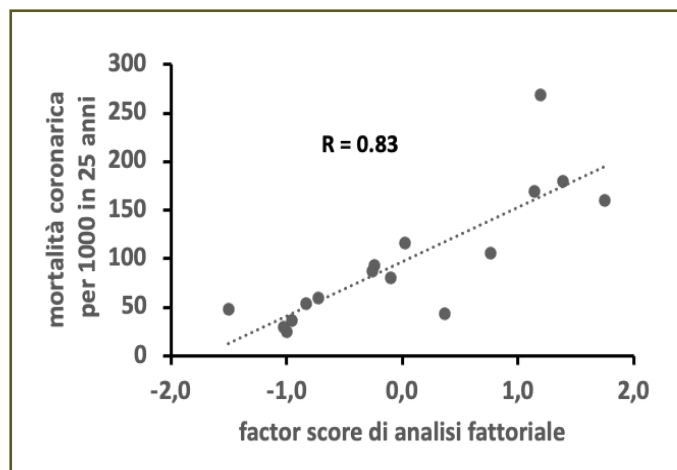


Figura 2 - Relazione ecologica in (16 coorti) tra factor score di un’analisi fattoriale di 5 gruppi di alimenti con la mortalità per cardiopatia coronarica in 25 anni. Grafico costruito sulla base di dati tabulati da una voce bibliografica (27).

L’analisi fattoriale è una complessa procedura matematico-statistica che consente di creare in forma a-posteriori (cioè indipendente dai pareri dei ricercatori) un punteggio derivato da più componenti basato sulle loro correlazioni. Tale punteggio derivato dai consumi di alimenti di origine vegetale, alimenti di origine animale, zucchero e dolci, pesce, alcol, e calcolato per le varie unità statistiche (factor score per 16 in questo caso) è stato utilizzato per studiarne l’associazione con la mortalità coronarica.

bilità di mortalità che era largamente spiegata dalla quantità di calorie ingerite, dai consumi di grassi saturi e grassi solidi in forma diretta e, in forma indiretta, dal rapporto grassi monoinsaturi/grassi saturi, dal rapporto grassi monoinsaturi/grassi poli-insaturi, dagli alimenti di origine vegetale, dagli olii, dal rapporto alimenti di origine vegetale/alimenti di origine animale. Tali relazioni venivano incrementate aggiustando la stima per lo stato socio-economico medio delle coorti (18).

Un'analisi parallela che utilizzava la mortalità per cardiopatia coronarica quale end-point giungeva a risultati simili ma assai più significativi (17). Inoltre, in entrambe le analisi, l'indice MAI era fortemente correlato, in forma inversa, con la mortalità per tutte le cause e per quella coronarica. Infine, nell'analisi relativa alla cardiopatia coronarica, venne dimostrata una relazione diretta e significativa con il consumo di carboidrati semplici ed inversa con il consumo di carboidrati complessi.

Alcuni dettagli sulle relazioni tra dieta e mortalità coronarica e per tutte le cause a 50 anni di follow-up sono sintetizzate nella *Tabella 4* (17, 18).

Dopo la pubblicazione delle relazioni ecologiche tra mortalità coronarica e per tutte le cause a 50 anni verso gruppi di alimenti ed uno score dietetico, fu fatto il

tentativo di studiare con la stessa metodologia le relazioni della dieta con la mortalità per accidenti cerebrovascolari ed HDUE. Preliminarmente, fu trovato che i gruppi di alimenti e lo score dietetico avevano relazioni ecologiche diverse (fino ad inverse) con la mortalità per HDUE e per accidenti cerebrovascolari rispetto a quanto osservato per la cardiopatia coronarica. Queste osservazioni divennero la fonte di un difficile dibattito interno tra i ricercatori responsabili del SCS il cui esito fu l'abbandono dell'analisi lasciando irrisolto il problema delle relazioni tra dieta e malattie cardiovascolari diverse dalla cardiopatia coronarica a livello ecologico.

Un'importante analisi ecologica venne pubblicata nel 2020 dopo aver calcolato i valori di un punteggio di infiammazione di vari nutrienti ed alimenti delle singole coorti utilizzando una procedura proposta da altri ricercatori (29). Tale Indice di Infiammazione dietetica derivava da una metanalisi di vari studi che avevano misurato il potere infiammatorio degli alimenti dosando vari marcatori di infiammazione.

Il punteggio di infiammazione tendeva a valori alti per consumi elevati di energia, grassi saturi e colesterolo ed a valori bassi per elevati consumi di vegetali, legumi, e olio (in gran parte gli stessi trovati in analisi dirette con gli eventi). Il punteggio, a

Tabella 4 - Coefficienti di correlazione lineare tra gruppi di alimenti e score dietetico Mediterranean Adequacy Index (MAI) con la mortalità a 50 anni per cardiopatia coronarica e per tutte le cause. Dati derivati da voci bibliografiche (17, 18).

Gruppi di alimenti	Coefficiente di correlazione lineare con mortalità coronarica	p	Coefficiente di correlazione lineare con mortalità totale*	p
Alimenti vegetali	-0,59	0,0162	-0,71	0,0020
Alimenti animali	0,68	0,0038	0,45	0,0802
Grassi solidi	0,84	<0,0001	0,72	0,0016
MAI	-0,91	<0,0001	-0,62	0,0104

*Aggiustato per stato socio-economico.

livello ecologico, era direttamente correlato con la mortalità per tutte le cause a 50 anni, e per il complesso delle maggiori cardiopatie, mentre lo era in forma inversa con l'età alla morte (durata della sopravvivenza). I coefficienti di correlazione con gli eventi erano significativi ma di entità inferiore rispetto a quelli trovati usando nutrienti ed alimenti quali variabili indipendenti.

Si concluse che il meccanismo dell'infiammazione possa essere uno dei possibili meccanismi con cui la dieta influisce su salute e malattia.

Variazione dei fattori di rischio e conseguenze sulla mortalità coronarica

Le variazioni temporali dei principali fattori di rischio cardiovascolare si sono rivelate diverse a seconda delle varie coorti. Nell'ambito delle coorti Europee con 45-50 anni di follow-up si è verificata una fisiologica riduzione dei fumatori, mentre colesterolemia e pressione arteriosa tendevano a ridursi nel Nord-Europa, a crescere poco in Italia ed a crescere molto in Grecia e specie in Serbia. Un punteggio cumulativo che descriveva l'andamento di tali variazioni durante 35 anni risultò ben correlato con incrementi o decrementi della mortalità coronarica nelle 9 coorti studiate, come documentato dal parametro "shape" della distribuzione di Weibull, un parametro che descrive accelerazioni o decelerazioni nel rischio (19).

I rischi in competizione

L'identificazione e la caratterizzazione di HDUE, decisamente contrastanti rispetto alla cardiopatia coronarica, ha sollevato il problema sulla possibile esistenza di rischi in competizione tra cardiopatia coronarica ed altri eventi. Le prime analisi dedicate allo scopo con l'utilizzo della versione Fine-Gray del modello di Cox sono

state eseguite sui dati di mortalità delle aree Italiane con 50 anni di follow-up (30, 31). È risultata chiara la presenza di rischi in competizione tra la mortalità per cardiopatia coronarica ed il complesso delle altre cause di morte e tra mortalità coronarica e mortalità per HDUE ed accidenti cerebrovascolari in particolare. La colesterolemia risultò essere il fattore critico con coefficienti significativi e positivi per la cardiopatia coronarica e significativi e negativi per le altre condizioni.

Ulteriori analisi di questo tipo sono in programma per studiare il problema su 10 coorti estinte, considerando le relazioni tra cardiopatia coronarica ed altre patologie fatali.

Età alla morte

Age at death (età alla morte o sopravvivenza) è una vecchia misura demografica che recentemente è stata rivalutata per studiare l'evoluzione della longevità in popolazioni diverse. In termini tecnici non dovrebbe essere usata in presenza di popolazioni che non siano estinte o quasi estinte. Quando il follow-up è stato molto prolungato (almeno 50 anni e poi 60 anni), raggiungendo la quasi estinzione delle coorti in studio, il calcolo dell'età alla morte è servita a confrontare la sopravvivenza generale tra coorti diverse ed a stimare i determinanti dell'età alla morte stessa (32, 33). I fattori di rischio significativamente correlati con l'età alla morte sono di solito quasi tutti quelli disponibili e testati. Per esempio, in 9 coorti Europee seguite per 50 anni i fattori che favorivano un'elevata età alla morte (sopravvivenza) erano l'età all'inizio del follow-up, essere sposati, essere mai fumatori o ex fumatori, il volume espiratorio forzato, l'elevata classe socio-economica, la circonferenza del braccio, lo spessore della plica sottoscapolare, essere fisicamente attivi in forma vigorosa o

moderata; mentre i fattori che limitavano la sopravvivenza erano la mortalità precoce del padre, l'indice antropometrico lateralita/linearità, la pressione arteriosa, la colesterolemia, la presenza di cardiopatie, diabete o bronchite cronica, mentre l'indice di massa corporea aveva una relazione parabolica.

Sono state identificate differenze molto ampie tra coorti diverse. Per esempio nel follow-up a 60 anni di 10 coorti estinte la sopravvivenza minima era localizzata nella East Finland (71,8 anni) e la massima a Creta e a Corfu (80,5 e 77,0 anni rispettivamente) (33). Inoltre, combinazioni di vari livelli dei fattori di rischio sono risultate associate con differenza di età alla morte di 10 anni e più.

Le differenze di mortalità tra Paesi per le maggiori cardiopatie non sono tanto grandi quanto supposto

La disponibilità di dati di mortalità con 60 anni di follow-up per 10 delle 16 coorti del SCS ha permesso di dimostrare che le differenze di mortalità per il complesso delle maggiori malattie cardiovascolari tra varie aree è diversa da quanto spesso indicato o ritenuto.

In particolare, i quozienti di mortalità per cardiopatia coronarica sono effettivamente più elevati in Nord Europa e Nord America rispetto a Sud Europa e Giappone. Tuttavia il contrario si verifica per accidenti cerebrovascolari ed altre cardiopatie (HDUE) che sono più comuni in Sud Europa e Giappone rispetto alle altre aree. Pertanto, la somma di cardiopatia coronarica, più accidenti cerebrovascolari, più altre cardiopatie (HDUE) fornisce quozienti ancora più elevati in Nord America e Nord Europa rispetto alle altre aree, ma di minore rilevanza. Per esempio, in termini numerici, il rapporto di mortalità per cardiopatia coronarica tra Nord e Sud Europa

è oltre 2, mentre il rapporto per la somma di cardiopatia coronarica più accidenti cerebrovascolari più altre cardiopatie di origine incerta è di 1.11 (34). Tuttavia, per le caratteristiche della loro storia naturale, gli accidenti cerebrovascolari e le altre cardiopatie (HDUE) hanno un'età alla morte (sopravvivenza) superiore che configura comunque un vantaggio per le aree del Sud Europa e Giappone. Il problema è probabilmente spiegabile col fenomeno dei rischi in competizione (30, 31) alla cui base, dal punto di vista ecologico può esserci la grande differenza nei livelli medi di colesterolemia tra Nord e Sud Europa che è dell'ordine di circa 50 mg/dl. Analisi dedicate a questo aspetto sono tuttora in corso.

I sotto-progetti FINE e HALE

Nel corso della seconda fase dello studio sono stati condotti due sotto-progetti promossi dal gruppo di ricerca Olandese e dedicati a questioni specifiche degli anziani, a partire dall'esame dell'anno 25 quando i sopravvissuti avevano un'età compresa tra 65 e 84 anni. FINE (Finland, Italy, Nederland, Elderly) e HALE (Healthy Aging Longitudinal Epidemiology – finanziato dalla Comunità Europea) comprendevano una serie di misure aggiuntive relative a questioni sociali, comportamentali, motorie e psicologiche e le analisi nel progetto HALE venivano eseguite in combinazione con altri progetti Europei sugli anziani.

Pubblicazioni

Dall'inizio dello studio sono stati pubblicati:

- 7 monografie (4 nella prima fase, 3 nella seconda fase) (2, 6, 11, 13, 36-38).
- 104 articoli basati su più coorti.
- 17 articoli basati sulla coorte degli USA.

- 108 articoli basati sulle coorti della Finlandia.
- 136 articoli basati sulla coorte dell'Olanda.
- 91 articoli basati sulle coorti dell'Italia.
- 4 articoli basati sulle coorti della Croazia - ex Jugoslavia.
- 5 articoli basati sulle coorti della Serbia - ex Jugoslavia.
- 16 articoli basati sulle coorti della Grecia.
- 43 articoli basati sulle coorti del Giappone.
- 35 articoli basati sui dati dei sotto-progetti FINE e HALE.

Inoltre, da circa 10 anni, esiste un sito WEB dedicato al SCS e prodotto a cura dei ricercatori Olandesi del SCS, che descrive tutti i possibili dettagli dello studio (39). I numeri sopra riportati derivano da questo sito aggiornato al 2020.

Conclusioni

I risultati più importanti sembrano avere una portata storica nelle conoscenze dell'epidemiologia cardiovascolare e della cardiopatia coronarica in particolare. Infatti si è trattato del primo studio al mondo che a livello internazionale ha dimostrato l'esistenza di grandi differenze di prevalenza, incidenza e mortalità coronarica tra popolazioni diverse, ed ha spiegato gran parte di queste differenze con la diversa distribuzione di alcuni fattori di rischio, specie la colesterolemia, il consumo di grassi saturi nella dieta e le caratteristiche generali della dieta. Inoltre, lo studio ha rappresentato la base scientifica per elaborare il concetto di Dieta Mediterranea che ha dimostrato in questo ed altri studi il suo potenziale per mantenere la salute, prevenire alcune condizioni morbose e prolungare la speranza di vita.

Un commento particolare merita la que-

stione del valore delle associazioni ecologiche così come indentificate nel SCS ed in particolare, quale esemplificazione, quella tra consumo di grassi saturi e mortalità coronarica. Quando il reperto fu documentato nelle fasi iniziali, almeno 6 dei 9 criteri di Bradford-Hill (40) sul valore causale delle associazioni statistiche erano stati rispettati (6, 8, 11). In particolare:

1. la forza dell'associazione era documentata dagli elevati livelli delle correlazioni trovate;
2. era rispettata la sequenza temporale tra possibile causa e possibile effetto;
3. l'associazione era specifica e rappresentava un effetto singolo;
4. il gradiente biologico era rispettato ispezionando i grafici delle associazioni (cioè dose-risposta);
5. la plausibilità biologica era sostenuta almeno dalle associazioni elevate tra grassi saturi e colesterolemia, tra colesterolemia e cardiopatia coronarica e dalla nozione che studi sperimentali avevano indicato il ruolo del consumo di grassi saturi sui livelli di colesterolemia;
6. la coerenza era rispettata per l'assenza di conflitti con altre situazioni.

Un criterio non previsto dall'elenco di Bradford Hill può essere costituito da risultati positivi di trial preventivi che modificando i fattori di rischio, tra cui la dieta, siano seguiti da una riduzione degli eventi. L'esemplificazione più chiara, a livello di popolazione generale, è costituita dai risultati del North Karelia Project in Finlandia (41). In questo caso campagne sistematiche contro il fumo e per il trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa, più le variazioni della dieta (passaggio dal burro alle margarine molli, e dal latte intero al latte scremato e incremento degli alimenti di origine vegetale) con conseguente riduzione della colesterolemia, si

sono associate a drammatiche riduzioni dell'incidenza e mortalità per cardiopatia coronarica. L'effetto, poi trasferito all'intero Paese, ha trasformato la Finlandia dal Paese con la più elevata mortalità coronarica ad un Paese a basso rischio.

È importante sottolineare che il Seven Countries Study è stata l'impresa epidemiologica che ha posto le basi per altri due concetti fondamentali:

1. il ruolo della popolazione come unità statistica, permettendo di differenziare popolazioni "sane" da "popolazioni "malate", imponendo il concetto di epidemia di massa, determinato da anomalie di massa dei precursori della malattia in gran parte legati ad abitudini di vita modificabili;
2. le basi teoriche, sia pure sulla scorta di dati osservazionali, per la strategia di popolazione in campo preventivo in contrapposizione, o meglio in forma complementare, alla strategia individuale che tende a trattare solo i soggetti ad alto rischio.

Questo studio, naturalmente assieme ad altri (comprendenti anche coorti di sesso femminile, come tra i tanti quelli di Willet et al. (42)), ha finito per determinare, alla distanza, grandi cambiamenti nelle abitudini di vita e specie nelle abitudini alimentari, di milioni di persone in tutto il mondo. E non appare irrilevante sottolineare come alla fine la Dieta Mediterranea, così illustrata e sostenuta dai risultati del SCS, sia oggi considerata patrimonio immateriale dell'umanità da parte dell'UNESCO (43).

Inoltre, il SCS è stato di ispirazione per il lancio di almeno altri due grandi studi di popolazione e cioè il già citato North Karelia Project in Finlandia (41) e il progetto MONICA dell'OMS (44).

Infine, il SCS può forse essere definito unico perché altri studi simili non sono stati eseguiti e per aver condotto in buona parte un follow-up che si è associato con l'estinzione delle coorti.

Al di là degli aspetti scientifici, chi ha vissuto per lungo tempo dentro lo studio ne ha tratto una grande esperienza di vita.

RIASSUNTO

Quello denominato Seven Countries Study of Cardiovascular Diseases è stato il primo realizzato sulle coronaropatie in ambito epidemiologico ed a livello internazionale. Ebbe il suo inizio nel 1958 e coinvolse 16 coorti di uomini di mezza età in 8 nazioni di 7 Paesi su 3 continenti ed il seguito, indagando sopravvivenza e mortalità, è durato per 60 anni in 10 delle 16 coorti, fino praticamente alla completa estinzione delle stesse.

Il nostro contributo è principalmente una descrizione della storia di questa lunga impresa con allusione ai risultati principali ma dettagliando soprattutto piccoli elementi e fatti storici che possono non essere noti ai più.

Lo studio ha documentato l'esistenza di importanti differenze nell'incidenza e mortalità per coronaropatie tra le diverse coorti arruolate e che tali differenze possono essere spiegate, a livello ecologico, sulla scorta dei livelli di colesterolemia ed in base alle abitudini dietetiche, specie l'assunzione di grassi saturi. Inoltre, a livello individuale, i livelli di colesterolo plasmatico, la pressione arteriosa e l'abitudine al fumo sono predittivi della coronaropatia. Infine, sulla scorta dei risultati dello Studio, la Dieta Mediterranea è stata identificata e ne è stato valorizzato l'impiego. Durante il follow-up a lunghissimo termine vennero identificati molti altri risultati che all'inizio non erano stati previsti né pensati.

Parole chiave: *Seven Countries Study, Dieta Mediterranea, coronaropatie, fattori di rischio, colesterolo, predizione.*

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano il Prof. Renato Fellin, Emerito dell'Università di Ferrara, per la revisione preliminare del testo e per gli utili consigli.

Bibliografia

- Keys A. An international research program on epidemiology of heart disease, 1958. Documento da Archivio dell'Università del Minnesota. Cortesia del Prof. H Blackburn, Università del Minnesota.
- Keys A, Blackburn HW, van Buchem FSP, Buzina R, Djordjevic BS, Dontas AS, et al. Epidemiological studies related to coronary heart disease: characteristics of men aged 40-59 in seven countries. *Acta Med Scand.* 1967; (Suppl.) 460: 1-392.
- Rose G, Blackburn H. Cardiovascular survey methods. Geneva, World Health Organization. 1968; 1-188.
- Anderson JT, Keys A. Cholesterol in serum and lipoprotein fractions: its measurement and stability. *Clin Chem.* 1956; 2: 145-159.
- Blackburn H, Keys A, Simonson E, Rautaharju P, Punsar S. The electrocardiogram in population studies. A classification system, *Circulation.* 1960; 21: 116-01175.
- Keys A, (ed) Blackburn H, Menotti A, Buzina R, Mohacek I, Karvonen MJ, et al. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation.* 1970; 41 (Suppl. 1): 1-211.
- WHO International Classification of Diseases. Eight Revision, Geneva: World Health Organization, 1965.
- WEB Site. Verbal Autopsy Standards. The 2012 WHO Verbal Autopsy Instruments. Release Candidate 1, WHO, Geneva, February 2015 (Visited).
- Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, et al. The diet and 15-year death rate in the Seven Countries Study. *Am J Epidemiol.* 1986; 124: 903-15. REPRINTED as Historic Article *Am J Epidemiol.* 2017; 185: 1130-42.
- Pett KD, Kahn J, Willett WC, Katz DL. Ancel Keys and the Seven Countries Study. An evidence-based Response to Revisionist Histories. White Paper commissioned by the True Health Initiative, with emphasis on primary source material, historical records and review/critique of Seven Countries Study investigators. August 1st 2017. <http://w.w.truehealthinitiative.org>.
- Keys A (ed), Aravanis C, Blackburn H, Van Buchem FSP, Buzina R, Djordjevic BS, Dontas AS, et al. Seven Countries Study. A multivariate analysis of death and coronary heart disease. Harvard Univ Press, Cambridge Mass. 1980; 1-381.
- Keys A, Aravanis C, Blackburn H, Van Buchem FSP, Buzina R, Djordjevic BS, et al. Probability of middle-aged men developing coronary heart disease in five years. *Circulation.* 1972; 45: 815-28.
- Den Hartog C, Buzina K, Fidanza F, Keys A, Roine P. Dietary studies and epidemiology of heart diseases. The Hague, Voeding. 1968; 1-157.
- Keys A, Aravanis C, van Buchem FSP, Blackburn H, Buzina R, Djordjevic BS, et al. The diet and all-causes death rate in the Seven Countries Study. *Lancet.* 1981; 11: 58-61.
- Keys A, Keys M. How to eat well and stay well, The Mediterranean way. 1975 Garden City NY Doubleday & co. 1-488.
- Ferro-Luzzi A, Strazzullo P, Scaccini C, Siani A, Sette S, Mariani MA, et al. Changing the Mediterranean diet: effects on blood lipids. *Am J Clin Nutr.* 1984; 40: 1027-37.
- Kromhout D, Menotti A, Alberti-Fidanza A, Puddu PE, Hollman P, Kafatos A, et al. Comparative ecologic relationships of saturated fat, sucrose, food groups and a Mediterranean food pattern score to 50-year coronary heart disease mortality rates among 16 cohorts of the Seven Countries Study. *Eur J Clin Nutr.* 2018; 72: 1102-10.
- Menotti A, Kromhout D, Puddu PE, Alberti-Fidanza A, Hollman P, Kafatos A, et al. Baseline fatty acids, food groups, a diet score and 50-year all-cause mortality rates. An ecological analysis of the Seven Countries Study. *Ann Med.* 2017; 49: 718-27.
- Menotti A, Puddu PE, Kromhout D, Kafatos A, Tolonen H. Coronary heart disease mortality trends during 50 years as explained by risk factor changes. The European cohorts of the Seven Countries Study. *Eur J Prev Cardiol.* 2020; 27: 988-98.
- Menotti A, Puddu PE, Adachi H, Kafatos A, Tolonen H, Kromhout D. The strength of the multivariable associations of major risk factors predicting coronary heart disease mortality is homogeneous across different areas of the Seven Countries Study during 50-year follow-up. *Acta Cardiol.* 2018; 73: 148-54.
- Menotti A, Puddu PE, Tolonen H, Adachi H, Kafatos A, Kromhout D. Age at death of major cardiovascular diseases in 13 cohorts. The Seven Countries Study of cardiovascular diseases 45-year follow-up, *Acta Cardiol.* 2019; 74: 66-72.
- Puddu PE, Menotti A, Tolonen H, Nedeljkovic

- S, Kafatos AG. Determinants of 40-year all-cause mortality in the European cohorts of the Seven Countries Study. *Eur J Epidemiol.* 2011; 26: 595-608.
23. Menotti A, Puddu PE, Adachi H, Kafatos A, Tolonen H, Kromhout D. The strength of the multivariable associations of major risk factors predicting coronary heart disease mortality is homogeneous across different areas of the Seven Countries Study during 50-year follow-up. *Acta Cardiol.* 2017; 73: 148-54.
 24. Menotti A, Lanti M, Kromhout D, Kafatos A, Nedeljkovic S, Nissinen A. Short- and long-term association of a single serum cholesterol measurement in middle-aged men in prediction of fatal coronary and other cardiovascular events: a cross-cultural comparison through Europe. *Eur J Epidemiol.* 2005; 20: 597-604.
 25. Menotti A, Puddu PE, Lanti M, Kromhout D, Tolonen H, Parapid B, et al. Epidemiology of typical coronary heart disease versus heart disease of uncertain etiology (atypical) fatalities and their relationships with classic coronary risk factors. *Int J Cardiol.* 2013; 168: 3963-7.
 26. Kromhout D, Menotti A, Bloemberg B, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, et al. Dietary saturated and trans fatty acids and cholesterol and 25-year mortality from coronary heart disease: the Seven Countries Study. *Prev Med.* 1995; 24: 308-15.
 27. Menotti A, Kromhout D, Blackburn H, Fidanza F, Buzina R, Nissinen A. Food intake patterns and 25-year mortality from coronary heart disease: cross-cultural correlations in the Seven Countries Study. *Eur J Epidemiol.* 1999; 15: 507-15.
 28. Fidanza F, Alberti A, Lanti M, Menotti A. Mediterranean Adequacy Index: correlation with 25-year mortality from coronary heart disease in the Seven Countries Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2004; 14: 254-8.
 29. Puddu PE, Shivappa N, Menotti A, Hébert JR, Tolonen H, Kafatos A, Adachi H. Energy-adjusted Dietary Inflammatory Index scores predict long-term cardiovascular disease mortality and other causes of death in an ecological analysis of the Seven Countries Study. *Eur J Prev Cardiol.* 2021; 28: 1342-50.
 30. Puddu PE, Piras P, Menotti A. Competing risks and lifetime coronary heart disease incidence during 50 years of follow-up. *Int J Cardiol.* 2016; 219: 79-83.
 31. Puddu PE, Piras P, Menotti A. Lifetime competing risks between coronary heart disease mortality and other causes of death during 50 years of follow-up. *Int J Cardiol.* 2017; 228: 359-63.
 32. Menotti A, Puddu PE, Tolonen H, Kafatos A. Age at death in cohorts of middle-aged men followed-up until nearly extinction: the European areas of the Seven Countries Study. *Ann Med.* 2018; 50: 620-33.
 33. Puddu PE, Menotti A, Jacobs DR Jr, Adachi H, Kafatos A, Tolonen H. Cardiovascular risk factors predict age at death in 60-year follow-up of the Seven Countries Study. *Aging Clin Exp Res.* 2022. doi.org/10.1007/s40520-022-02288-5.
 34. Menotti A, Puddu PE, Tolonen H, Kafatos A. Cardiovascular diseases mortality in northern and southern European cohorts of the seven countries study: a final comparison after 60 years of follow-up. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2023; 24: 96-104.
 35. Menotti A, Puddu PE, Kafatos A, Tolonen H, Adachi H, Jacobs DR Jr. Cardiovascular mortality in 10 cohorts of middle-aged men followed-up 60 years until extinction: the Seven Countries Study. *J Cardiovasc Develop Dis.* 2023 (in revision).
 36. Lessons for Science from the Seven Countries Study. H Toshima, Y Koga, H Blackburn eds. Springer-Verlag-Tokyo, 1994: 1-243.
 37. The Seven Countries Study. A scientific adventure in cardiovascular disease epidemiology. D Kromhout, A Menotti, H Blackburn eds. 1994 Marjan Nijssen-Kramer Studio, RIVM, Bilthoven, The Netherlands. 1994: 1-219.
 38. Kromhout D, Menotti A, Blackburn H. Prevention of coronary heart disease. Diet, lifestyle and risk factors in the Seven Countries Study. eds. Kluwer Publ. Norwell Ma, USA and Dordrecht, NL. 2002; 1-267.
 39. WEB site The Seven Countries Study <https://sevencountriesstudy.com>
 40. Bradford-Hill A. Hill's Criteria for Causality. *Encyclopedia of Biostatistics*, Online ©2005 John Wiley & Sons, Ltd.
 41. North Karelia Project. 20 year results and experiences. Puska P, Tuomilehto J, Nissinen A, Vartiainen E. eds. National Public Health Institute KTL, Helsinki. 1995: 1-363.
 42. Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, Trichopoulos D. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr.* 1995; 61: 1402S-1406S.
 43. Saule R, La Torre G. The Mediterranean Diet, recognized by UNESCO as a cultural heritage of humanity. *It J Public Health.* 2010; 8: 414-5.
 44. MONICA. Monograph and multimedia sourcebook. Tunstall-Pedoe H Ed, for the WHO MONICA Project. World Health Organization, Geneva. 2003; 1-244.

MARCATORI DI RISCHIO

FATTORI DI RISCHIO PER IL TROMBOEMBOLISMO VENOSO: DALL'EPIDEMIOLOGIA ALLA FISIOPATOLOGIA

Venous thromboembolism: epidemiology, risk factors and pathophysiology

**DANILO MENICHELLI^{1,2}, GIOVANNI FRANCHINO¹, VITO MARIA CORMACI¹,
SILVIA MARUCCI¹, FRANCESCO DEL SOLE¹, ALESSANDRO CAPOZZA¹,
ALESSIA FALLARINO¹, CHIARA CORSO¹, EMANUELE VALERIANI²,
PASQUALE PIGNATELLI¹, DANIELE PASTORI¹**

¹Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari,
Sapienza Università di Roma;

²Dipartimento di Chirurgia generale e specialistica Paride Stefanini, Sapienza Università di Roma

SUMMARY

Venous thromboembolism (VTE) is the third most common cause of death worldwide. The incidence of VTE varies according to different countries, ranging from 1-2 per 1000 person-years in Western Countries, while it is lower in Eastern Countries (<1 per 1000 person-years). Many risk factors have been identified in patients developing VTE, but the relative contribution of each risk factor to thrombotic risk, as well as pathogenetic mechanisms, have not been fully described. Herewith, we provide a comprehensive review of the most common risk factors for VTE, including male sex, diabetes, obesity, smoking, genetic mutations, hormonal therapy, long-haul flight, residual venous thrombosis, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection, trauma and fractures, pregnancy, immobilization, antiphospholipid syndrome, surgery and cancer. Regarding the latter, the incidence of VTE seems highest in pancreatic, liver and non-small cells lung cancer (>70 per 1.000 person-years) and lowest in breast, melanoma and prostate cancer (<20 per 1.000 person-years). In this comprehensive review, we summarized the prevalence of different risk factors for VTE and the potential molecular mechanisms/pathogenetic mediators leading to VTE.

Key words: COVID19, antiphospholipid syndrome, cancer, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, thrombophilia, venous thromboembolism.

Indirizzo per la corrispondenza

Daniele Pastori
Dipartimento di Scienze Cliniche, Interne,
Anestesiologiche e Cardiovascolari,
Sapienza Università di Roma, Italia
Viale del Policlinico, 155 - 00161 Roma
E-mail: daniele.pastori@uniroma1.it

Introduzione

Il tromboembolismo venoso (TEV), che include la Trombosi Venosa Profonda (TVP) e/o l'Embolia Polmonare (EP), ha importanti ripercussioni sulla spesa sanita-

Bullet Points

- Meccanismi generali del tromboembolismo venoso
- Sesso maschile
- Diabete Mellito
- Abitudine tabagica
- Obesità
- Mutazione del Fattore V Leiden, Protrombina G20210A, Mutazione PAI-1
- Contraccettivi orali e terapia ormonale sostitutiva
- Neoplasie
- Voli di lunga durata
- Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi
- Trombosi venosa residua
- Infezione da SARS-CoV-2
- Traumi, fratture e immobilizzazione
- Chirurgia maggiore e minore
- Gravidanza

ria globale e rappresenta la terza causa di morte al mondo (1).

L'incidenza del TEV in uno studio sulla popolazione generale in Norvegia è stata

stimata intorno all'1,43 per 1.000 persone/anno; per la TVP si attestava allo 0,93 per 1.000 persone/anno, per l'EP era 0,50 per 1.000 persone/anno (2). L'incidenza stimata del TEV in base alle diverse nazionalità e regioni è riportata in *Tabella 1*.

Durante l'ultimo decennio si è assistito ad un miglioramento della gestione diagnostica e che ha portato ad una riduzione lineare dell'incidenza e della mortalità legate al TEV da 12,8 a 6,5 per 100.000 persone, senza differenze di genere (3).

In Europa, i costi per la sanità pubblica attribuibili alle ospedalizzazioni correlate al TEV sono stimati tra i 1,5-2,2 miliardi di euro l'anno (4) e tra i 7 e i 10 miliardi di dollari negli Stati Uniti con una spesa media di 12.000-14.000 dollari nel primo anno nei pazienti che sopravvivono ad un evento di TEV (3, 5).

Nonostante un certo numero di eventi TEV si verificano in assenza di cause apparenti (i cosiddetti TEV "non provocati" o "idiopatici"), la maggior parte dei TEV pre-

Tabella 1 - Incidenza (per 1000 persone/anno) di tromboembolismo venoso in base a diverse regioni e nazionalità.

Regione	Incidenza di TEV	Incidenza di TVP	Incidenza di EP
Norvegia (2)	1,43	0,93	0,50
Italia	-	-	0,19
Francia	1,83	1,24	0,60
Spagna (152)	0,036	-	0,15
Germania	-	-	-
Regno Unito (152)	0,75	0,40	0,34
Danimarca (153)	1,15	0,65	0,51
Stati Uniti d'America (154)	1,17	0,48	0,69
Canada (155)	1,22	0,78	0,45
Australia (152)	0,83	0,52	0,31
Taiwan (152)	0,16	-	-
Hong Kong (152)	0,08	0,17	0,04
Corea (152)	0,14	0,05	0,07
Argentina (152)	1,65	1,30	0,69

EP: embolia polmonare, TEV: tromboembolismo venoso, TVP: trombosi venosa profonda.

senta uno o più fattori di rischio identificabili che potrebbero causare o facilitare la sua insorgenza. Questi comprendono sia fattori correlati a caratteristiche specifiche del paziente, di solito non modificabili, così come condizioni acute, di solito transitorie (6). Inoltre, ci sono dati che suggeriscono che il rischio di TEV aumenti in maniera direttamente proporzionale all'aumentare del numero di fattori di rischio predisponenti presenti nel soggetto (6). Tuttavia, non tutti i fattori di rischio identificati conferiscono lo stesso rischio per lo sviluppo di TEV. Pertanto, sono stati classificati dalla Società Europea di Cardiologia (ESC), in collaborazione con la European Respiratory Society (ERS) (7), in minori (con Odds Ratio [OR] <2), intermedi (con OR 2-9), e maggiori (OR >9). Mentre i fattori di rischio maggiori, come la chirurgia maggiore, il traumatismo e la frattura di femore sono in genere attivamente ricercati dai medici che ricorrono quindi ad una efficace profilassi per l'insorgenza del TEV, la presenza di fattori di rischio intermedi e minori è spesso misconosciuta (Tabella 2). Inoltre, l'esatto rischio nei pazienti che presentano contemporaneamente più di un fattore di rischio minore/moderato, non è ancora stato stabilito. Molti modelli per la stratificazione del rischio sono stati proposti per venire in aiuto al giudizio clinico ma non si è ancora raggiunto un consensus per quanto riguarda quello più adatto. Ad esempio, nei pazienti ricoverati nei reparti di medicina, gli score più utilizzati sono il Caprini, il Padua e l'IMPROVE (8). Inoltre, il Khorana, il Vienna, il PROTECHT e il CONKO potrebbero essere utilizzati per predire il rischio di TEV nei pazienti con cancro (9). Ad ogni modo, non tutti gli score sopra citati hanno ricevuto una validazione convincente tale da essere raccomandati nella pratica clinica.

L'obiettivo di questa review comprensiva narrativa è quello di fornire una panoramica sull'epidemiologia dei vecchi e nuovi fattori di rischio per il TEV considerando

Tabella 2 - Fattori di rischio per tromboembolismo venoso.

Fattori di rischio minori
Allettamento >3 giorni/viaggio prolungato
Fattori di rischio cardiovascolare (Diabete mellito/ipertensione arteriosa/obesità)
Età avanzata
Chirurgia minore
Gravidanza/puerperio
Vene varicose
Fattori di rischio moderato
Chirurgia del ginocchio in artroscopia
Patologie autoimmuni (Sindrome di Sjogren, artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, vasculiti, sclerosi sistemica)
Emotrasfusioni/Farmaci eritropoietici
Accesso venoso centrale/cateteri e guide intravenosi
Scompenso cardiaco cronico/insufficienza respiratoria
Terapia ormono-sostitutiva/Fecondazione <i>in vitro</i> /terapia anticoncezionale orale
Infezioni (in particolare polmoniti, infezioni urinarie e HIV)
Malattie infiammatorie croniche intestinali
Cancro (rischio maggiore in presenza di metastasi)/chemioterapia
Ictus con paralisi
Trombosi venosa superficiale
Trombofilia
Fattori di rischio severi
Frattura di arto inferiore/ sostituzione di anca e ginocchio/lesione del midollo spinale
Ospedalizzazione per scompenso cardiaco, fibrillazione atriale/flutter atriale o infarto del miocardio (nei 3 mesi precedenti)
Trauma maggiori
Precedenti trombosi venose
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi
Trombofilia (omozigosi del Fattore V di Leiden o della protrombina 20210, deficit di antitrombina, trombofilia combinata)
Fattori di rischio dubbi
Trombofilia (eterozigosi del Fattore V di Leiden o protrombina 20210, mutazione del PAI-1, deficit di Proteina C e S)
Sesso maschile
Abitudine tabagica
Miopatie

PAI-1: inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1.

gli avanzamenti nel campo della trombosi dovuti soprattutto agli studi sul cancro, la sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) e, più recentemente al COVID-19. Inoltre, ulteriore obiettivo è quello di descrivere i meccanismi fisiopatologici attraverso i quali ogni fattore di rischio contribuisce all'insorgenza del TEV.

Meccanismi generali del tromboembolismo venoso (TEV)

Il TEV è caratterizzato dalla presenza di trombi che si possono sviluppare virtual-

mente in ogni distretto venoso. I trombi venosi sono riscontrati più frequentemente in corrispondenza degli arti inferiori a livello di tasche valvolari e dei seni dilatati; questi sono composti da strutture laminari formate da piastrine, globuli rossi, leucociti e fibrina. Nella prima fase della crescita del trombo, le componenti non sono strettamente aderenti all'endotelio e ciò può portare allo sviluppo di EP.

La Triade di Virchow ha storicamente rappresentato un metodo semplice per riassumere la fisiopatologia del TEV; essa include stasi venosa, stato di ipercoagulabilità e

Tabella 3 - Patogenesi dei fattori di rischio per tromboembolismo venoso.

Fattore di rischio	Stasi	Disfunzione/ danno vascolare	Ipercoagu- labilità	Attivazione dell'immunità innata/aumento dei mediatori dell'infiammazione	Trombocitosi
Invecchiamento	-	+	+	+	-
Inserimento di catetere venoso	-	+	-	-	-
Terapia ormonale/ contraccettivi orali	-	-	+	-	-
Trauma	+	+	-	+	-
Chirurgia	+	-	-	+	-
Prolungato allettamento/ immobilizzazione	+	-	-	-	-
Volo aereo prolungato	+	-	-	-	-
Diabete	-	+	+	-	-
Obesità	+	-	+	-	+
Fumo di sigaretta	-	-	+	+	+
Infezione da Sars- CoV-2	-	+	-	+	-
Infezione/sepsi	-	+	-	+ (anche immunità acquisita)	-
Patologie infiammatorie	-	-	-	+ (anche immunità acquisita)	-
Neoplasie	-	+	-	+	+
Chemioterapia	-	+	-	+	-
Trombofilia genetica ed acquisita	-	-	+	-	-

disfunzione/danno endoteliale. Questa rappresentazione schematica è tutt'oggi valida e i fattori di rischio di TEV più comunemente identificati sono in un modo o nell'altro correlati ad uno o più fattori rappresentati nella Triade di Virchow. Nella *Tabella 3* sono riassunti i meccanismi d'azione dei fattori di rischio per TEV. Nonostante questo, il TEV ricorrente è spesso idiopatico in assenza di fattori di rischio identificabili. La patogenesi del TEV è complessa e sono stati investigati meccanismi fisiopatologici quali il danno endoteliale, il ruolo dei macrofagi, dei globuli rossi e delle piastrine.

Il primo insulto nella patogenesi del TEV è rappresentato dal danno all'endotelio venoso causato da infiammazione locale/sistemica o ipossia. Una parete venosa intatta esprime molecole che esplicano effetti anticoagulanti come la trombomodulina, il recettore endoteliale per la proteina C,

gli inibitori del pathway del fattore tissutale (FT) e i proteoglicani simil-eparinici; al contrario, essa promuove la vasodilatazione ed inibisce l'aggregazione piastrinica mediante le ectonucleotidasi (10, 11), il CD39/NTPDasi1, l'ossido nitrico (NO) e le prostaciline. D'altra parte, un endotelio danneggiato porta alla riduzione dell'espressione dei processi anticoagulanti sovramenzionati e all'iperespressione di proteine protrombotiche quali il fattore tissutale e molecole di adesione come la P-selectina, l'E-selectina e il fattore di Von Willebrand (vWF) che intrappolano i leucociti e le piastrine (*Figura 1*). L'espressione di queste molecole protrombotiche sembra aumentare in condizioni di stasi venosa (12, 13).

In seguito, le piastrine e i globuli bianchi si legano al vWF e alle P- ed E-selectine; i globuli bianchi cominciano ad esprimere FT che scatena la cascata coagulativa

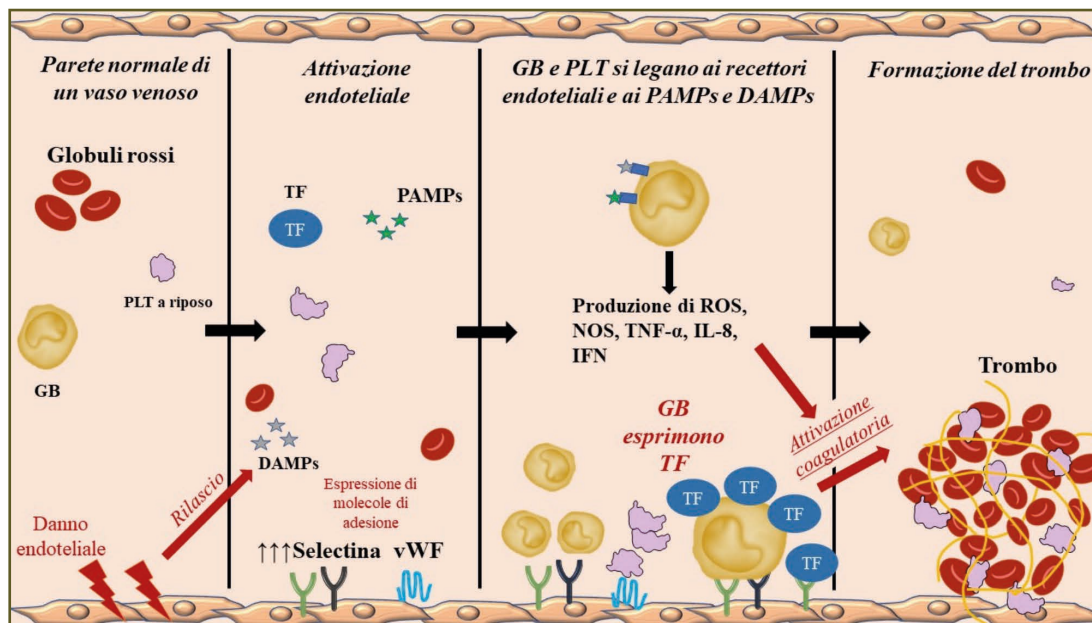


Figura 1 - Riepilogo dei meccanismi generali di trombosi venosa.

DAMPs: *pattern molecolari associati a danno*, GB: *globuli bianchi*, IL: *interleuchina*, NOS: *specie reattive dell'ossido nitrico*, PAMPs: *pattern molecolari associati a patogeni*, PLT: *piastrine*, ROS: *specie reattive dell'ossigeno*, TNF: *fattore di necrosi tissutale*, TF: *fattore tissutale*, vWF: *fattore di Von Willebrand*.

(13, 14). In aggiunta, tra i globuli bianchi, i neutrofili polimorfonucleati rilasciano le trappole extracellulari neutrofile (NETs). Queste sono costituite da acidi desossiribonucleici extracellulari, istoni e proteine microbicide dei neutrofili e potrebbero contribuire alla struttura per la formazione del trombo (14, 15), inducendo l'adesione e l'attivazione piastrinica mantenendo la stabilità del trombo assieme al fibrinogeno e al vWF (16).

Diversi fattori modulano l'attivazione piastrinica, tra questi, l'infiammazione e il danno tissutale (17); le piastrine esprimono toll-like receptors (TLRs) intracellulari e di membrana che si legano ai Damage Associated Molecular Patterns (DAMPs) e ai Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMPs) dando luogo all'attivazione piastrinica. I PAMPs e i DAMPs vengono riconosciuti anche dai TLRs espressi da varie altre cellule immunitarie (18-20). A seguito del legame dei PAMPs e dei DAMPs con le cellule dell'immunità, queste ultime generano specie reattive dell'ossigeno (ROS), "NOS" e producono citochine come TNFalfa, IL-8 e INF (*Figura 1*) (20, 21).

Il legame delle piastrine al vWF e quello dei globuli bianchi alle P-selectine e E-selectine portano da una parte all'attivazione e aggregazione piastrinica e dall'altra alla produzione di FT. In particolare, l'incremento della produzione di FT porta all'attivazione della via estrinseca della coagulazione con la generazione di fibrina e intrappolamento di eritrociti e piastrine determinando la formazione di un trombo ricco in eritrociti.

Fattori di rischio per il tromboembolismo venoso

Sesso maschile

Evidenze sempre maggiori suggeriscono che il sesso maschile rappresenta un

fattore di rischio per TEV. In uno studio di Baglin et. al. la ricorrenza di TEV a seguito di un primo evento non provocato era del 25,7% negli uomini e dell'11,7% nelle donne a seguito di un follow-up di due anni (2). Analoghe differenze tra i due sessi sono state osservate da Kyrle et al. che hanno registrato tassi di ricorrenza rispettivamente del 20% e del 6% in 26 mesi di follow-up per il sesso maschile con un rischio relativo (RR) corretto per età di 3,6 (23). A cinque anni la probabilità di ricorrenza raggiungeva il 30,7% tra gli uomini rispetto all'8,5% tra le donne ($p < 0,001$) (23). I risultati dallo studio PROLONG hanno mostrato che la ricorrenza di TEV era maggiore negli uomini che nelle donne (7,4% vs 4,3% pazienti/anno, Hazard Ratio (HR): 1,7, $p = 0,027$) (15).

Una metanalisi che comprendeva sette studi prospettici con 2554 pazienti con un primo episodio di TEV ha mostrato che la ricorrenza ad un anno era più alta negli uomini che nelle donne (9,5% vs 5,3%) così come quella a tre anni (11,3% vs 7,3%) (16). Il rischio di un primo evento TEV non provocato era più alto negli uomini (HR 2,2, intervallo di confidenza 95% [95%IC], 1,7-2,8); ciò è risultato vero anche dopo correzione per la terapia ormonale sostitutiva (HR 1,8; 95%IC, 1,4-2,5) (16). Ad ogni modo il rischio di TEV "provocato" a seguito di un fattore di rischio maggiore era simile fra uomini e donne. In particolare, tra le donne il rischio di TEV ricorrente era inferiore se l'evento iniziale era correlato a cause ormonali rispetto a quelle senza esposizione ormonale (HR 0,5, 95%IC, 0,3-0,8) (16).

Un'analisi di quattro corti europee (studio CARROT, CVTE, AUREC e lo studio LETS follow-up) che includevano un totale di 2.185 pazienti con un primo episodio di TEV (1.043 uomini e 1.142 donne) mostrava che gli uomini avevano un rischio 2,8

volte maggiore di ricorrenza rispetto alle donne (17). Questo rischio, negli uomini, era aumentato di 5,2 volte e 2,3 rispettivamente, in confronto alle donne con e senza fattori di rischio ormonali (17).

Olié et al. hanno suggerito che i fattori di rischio per ricorrenza di TEV possano differire tra i maschi e le femmine: la mutazione per il fattore V di Leiden era un fattore di rischio per TEV nei pazienti maschi (HR 3,5, 95%IC, 1,5-8,1), mentre nelle femmine i tassi di ricorrenza di TEV sembravano maggiormente correlati all'età del primo evento (HR 1,3, 95%IC, 1,1-1,5) e all'obesità (HR 2,5, 95%IC, 1,1-5,5) (18). Un modulatore del rischio potrebbe essere rappresentato dall'invecchiamento. In uno studio, l'incidenza della TVP risultava costante negli uomini in tutte le fasce di età mentre era inferiore nelle donne con meno di 55 anni e aumentava in quelle con più di 60 anni (19).

In uno studio recente che includeva 13.932 uomini con TEV, quelli con meno di 50 anni e più di 50 anni ma senza fattori di rischio avevano un rischio di ricorrenza del 10% a due anni (20). Per gli uomini con fattori di rischio e meno di 50 anni il rischio di ricorrenza si attestava dal 6% (chirurgia maggiore) e al 16% (storia di neoplasie), mentre in quelli con più di 50 anni, dal 7% (chirurgia maggiore) al 12% (cardiopatía ischemica, BPCO e IRC) (20).

Diabete Mellito

Dalla maggior parte degli studi epidemiologici emerge un incrementato rischio di TEV nei pazienti diabetici. Una metanalisi con 803.627.121 partecipanti e 10.429.227 pazienti affetti da TEV ha mostrato che il diabete era associato ad un aumentato rischio di TEV (HR, 1,35; 95%IC, 1,17-1,55) (21). Inoltre, i pazienti diabetici che sviluppavano TEV erano maggiormente proni allo sviluppo di complicanze clini-

che durante il decorso della malattia e a ricorrenza di TVP (14,9% vs 10,7%) e di complicanze emorragiche a lungo termine (16,4% vs 11,7%) (24). A dispetto delle evidenze, è ancora poco chiaro se un controllo glicemico sub-ottimale possa giocare un ruolo nell'incrementato rischio di TEV. In uno studio caso-controllo effettuato su 188 pazienti con TEV e 370 soggetti di controllo, livelli di glucosio maggiori alla presentazione erano associati con TEV (25). In questo studio, rispetto al primo quartile (glicemia <5,3 mmol/L), il terzo (5,7-6,6 mmol/L) ed il quarto quartile (>6,6 mmol/L) erano associati ad un aumentato rischio di TVP (OR 2,04, 95%IC, 1,15-3,62 and OR 2,21, 95%IC, 1,20-4,05, rispettivamente) (25). I risultati dello studio "Atherosclerosis Risk in Communities" (ARIC) effettuato su 12.298 pazienti hanno dimostrato che i livelli di HbA1c non erano associati con il TEV (26). Risultati simili sono stati riscontrati nello studio prospettico di coorte SWITCO 65+ (Swiss Cohort of Elderly Patients with Venous Thromboembolism), che ha arruolato 888 pazienti anziani con TEV acuto (27). D'altra parte, uno studio caso-controllo eseguito su 2.653 pazienti con TEV e 10.612 casi controllo ha dimostrato che le pazienti diabetiche con HbA1c >7% potrebbero avere un rischio lievemente aumentato di TEV rispetto a quelle con valori di HbA1c compresi tra 6,5-7,0% (28). Alla luce di questi risultati discordanti ci si è chiesti se l'incremento del rischio di TEV associato al diabete possa risultare dalla presenza di fattori confondenti, quali comorbidità concomitanti, piuttosto che dal diabete stesso (29). Effettivamente, patologie cardio-metaboliche concomitanti possono contribuire allo stato di ipercoagulabilità e di disfunzione endoteliale descritto nei pazienti diabetici, come ridotti livelli di Proteina C e aumentati livelli di FT, fibrinogeno e dei fattori della coa-

golazione (VII, VIII e XIII) (30, 31). Un recente studio ha rilevato un incremento nella produzione di trombina insieme ad un più alto numero di molecole circolanti con caratteristiche protrombotiche nel plasma dei pazienti diabetici di tipo II (32).

Abitudine tabagica

Il fumo è un fattore di rischio riconosciuto per le patologie arteriosclerotiche, quali coronaropatia, ischemia cerebrale e arteriopatia periferica, ma la sua associazione con il TEV non è altrettanto dimostrata. In una metanalisi che includeva soggetti senza storia di patologie cardiovascolari o TEV, il fumo attivo era associato con un rischio aumentato di TEV (HR 1,38 95%IC, 1,20-1,58) (1), anche dopo aver escluso i pazienti con neoplasia (33). Questo risultato è in contrasto con studi precedenti che correlavano il rischio di TEV ad un aumento del numero delle ospedalizzazioni correlate all'abitudine tabagica, incluso il cancro (34, 35). Una metanalisi più recente ha dimostrato che il fumo attivo di sigaretta era associato in maniera significativa alla prevalenza di TEV in studi caso-controllo (OR 1,34, 95%IC, 1,01-1,77), ma non in studi di coorte (Relative Risk [RR] 1,29, 95%IC, 0,96-1,72) (36). L'associazione tra il fumo e il rischio di TEV sembra essere inoltre dose dipendente. Una vasta metanalisi ha dimostrato che, rispetto ai soggetti che non avevano mai fumato, RR per lo sviluppo del TEV erano 1,17 (95%IC 1,09-1,25) per i fumatori abituali, 1,23 (95%IC 1,14-1,33) per i fumatori attivi e 1,10 (95%IC 1,03-1,17) per gli ex fumatori (37). Il rischio aumentava del 10,2% (95%IC 8,6%-11,8%) per ogni ulteriori 10 sigarette fumate al giorno o del 6,1% (95%IC 3,8%-8,5%) ogni 10 pacchetti/anno (37). La nicotina e altre sostanze assuefacenti contenute nelle sigarette si sono dimostrate in grado di incrementare la percentuale di ROS, determi-

nando una ridotta disponibilità di ossido nitrico (NO) e generando un microambiente proinfiammatorio e protrombotico (38). La perdita dell'effetto protettivo dell'ossido nitrico e l'aumento della produzione dei ROS, determina un incremento della reattività piastrinica e delle perossidazione lipidica.

Obesità

L'obesità è un noto fattore di rischio per le patologie cardiovascolari, ma è considerato un fattore di rischio minore per il TEV (7). Nello studio Tromso che ha incluso 6.170 soggetti con età compresa tra i 25 e gli 84 anni, l'obesità addominale era l'unico componente della sindrome metabolica associato con TEV (HR 2,03, 95%IC, 1,49-2,75) (39). In un'analisi tratta dal Framingham Heart Study, l'obesità definita come un indice di massa corporea (BMI) ≥ 30 era associato con TEV non provocata (HR 2,74, 95%IC, 1,75-4,30) (64). Gregson et al. hanno analizzato la relazione tra i differenti markers per l'adiposità (BMI, rapporto vita-fianchi e circonferenza della vita) e il TEV. L'HR per TEV "non provocata" associato ad un aumento di una deviazione standard (1-SD) è risultato essere di 1,40 (1,34-1,46) per il BMI, 1,58 (1,43-1,75) per il rapporto vita-fianchi e 1,67 (1,58-1,78) per la circonferenza vita (33). L'obesità potrebbe promuovere la trombosi a causa della sua attività sulle adipocitochine come la leptina e l'adiponectina, determinando così un fenotipo procoagulante e proinfiammatorio e smorzando la cascata fibrinolitica (40). In questo contesto, la leptina aumenta l'espressione del PAI-1 nelle cellule endoteliali, indebolendo la fibrinolisi e lo scioglimento del trombo (40). Ci sono evidenze a favore di un aumentato rilascio di IL-6 e leptina dalle cellule adipose (41) le quali avrebbero un effetto proinfiammatorio che, in combinazione con la stasi emati-

ca dovuta ad un'aumentata sedentarietà nei pazienti obesi, promuoverebbe la formazione del trombo. Inoltre, sembrerebbe che un incremento dei livelli di leptina nei soggetti obesi sia correlato ad un aumento dell'adesione delle piastrine al fibrinogeno e dell'assemblamento del fibrinogeno solubile (40). In aggiunta, la leptina potrebbe promuovere la formazione di FT attivo. L'adiponectina è la citochina più rappresentata tra quelle correlate al tessuto adiposo e i suoi livelli sierici sembrano essere ridotti nei pazienti obesi. L'adiponectina esplica effetti antinfiammatori, anti-aterosclerotici e antitrombotici modulando la funzione endoteliale, delle cellule muscolari lisce, delle piastrine e dei macrofagi (40, 42).

Mutazione del Fattore V Leiden

In condizioni fisiologiche, il fattore V è una proteina pro-coagulante che accelera la conversione della protrombina in trombina ed è inattivata dalla proteina C. Il fattore V di Leiden (FVL) è una mutazione con guadagno di funzione che causa resistenza alla proteina C attivata e che determina uno stato di ipercoagulabilità e un aumentato rischio di TEV (43). Il Fattore V di Leiden è la causa di trombofilia ereditata con la più alta prevalenza nella popolazione generale, ma è raramente riscontrato nelle popolazioni non caucasiche. La mutazione può essere ereditata in eterozigosi, con una prevalenza stimata del 4,7% tra gli europei e i pazienti di discendenza europea (44), oppure in omozigosi, con una prevalenza stimata dello 0,06-0,25% (45). La prevalenza di questa trombofilia ereditaria aumenta fino al 19% in coloro a cui viene diagnosticata una TVP (45) e nel 28,4% dei soggetti che presentano TEV ricorrenti (47). La prevalenza del fattore V di Leiden è stata studiata anche nei soggetti con trombosi venose in sedi atipiche. Una metanalisi che ha incluso 1.822 casi di trom-

bosi venosa cerebrale e 7.795 controlli ha mostrato un'aumentata prevalenza di FVL tra i pazienti con trombosi venosa cerebrale (OR 2,70, 95%IC 2,16-3,38), ma l'associazione varia a seconda dell'area geografica presa in esame (48). Anche una metanalisi che ha incluso 1.748 casi di trombosi venosa retinica e 2.716 controlli ha mostrato una prevalenza di mutazione per il FVL aumentata in questa coorte di pazienti (OR 1,66, 95%IC, 1,19-2,32) (49). Un aumento della prevalenza della mutazione FVL è stato riscontrato anche tra i soggetti con trombosi venose splanchniche, con una prevalenza tra il 4 ed il 26% nei pazienti con sindrome di Budd-Chiari (50). La mutazione di FVL è quindi associata ad un incremento del rischio di TEV. La forza di questo fattore di rischio dipende dalle modalità di trasmissione della mutazione in quanto il rischio per un primo episodio di TEV tra i soggetti eterozigoti per FVL è circa 3 volte più alto rispetto ai pazienti senza mutazione (OR 3,61, 95%IC, 2,02-5,95) (51), mentre nei soggetti portatori della mutazione in omozigosi è di circa 11 volte maggiore (OR 11,45, 95%IC, 6,79-19,29) (52). Anche il rischio di ricorrenza nei pazienti che non ricevono una terapia anticoagulante appropriata è marcatamente aumentato (OR 5,81, 95%IC, 4,03-8,38) (52).

Mutazione del Gene della Protrombina G20210A (PGM)

Si stima che la mutazione del Gene G20210A per la Protrombina sia la seconda più comune causa ereditaria di trombofilia dopo il FVL; essa è stata descritta per la prima volta da Poort et al. nel 1996 (53). Questa mutazione consiste nella sostituzione di una singola Guanina al posto di un'Adenina in posizione 20210 nella regione non trascritta 3 del II fattore della coagulazione (53). La mutazione con guadagno di funzione si traduce in più alti livelli di pro-

trombina e in un rischio di TEV aumentato (54). La prevalenza del PGM è del 2,0% nella popolazione generale (55) e si aggira tra il 3-22% nei pazienti con trombosi venosa della vena porta (76). Un aumentato rischio di essere portatori di PGM è stato descritto anche nei pazienti con trombosi venosa cerebrale (OR 5.84, 95%IC, 3,96-8,58) (56). Il rischio di sviluppare un primo episodio di TEV nei portatori di PGM è aumentato di quasi 3 volte (OR 2,80, 95%IC, 2,25-3,48) (52), mentre il rischio di sviluppare una trombosi della vena porta è aumentato di 4 volte (OR 4,48, 95%IC, 3,10-6,48) rispetto ai soggetti non portatori. Mentre la prevalenza del PGM nei pazienti che sviluppano TEV ricorrenti è del 6% (46), i portatori di PGM non sembrano avere un aumentato rischio di ricorrenza (OR 1,45, 95%IC, 0,96-2,21) (57), mettendo in discussione la necessità di una terapia anti-coagulante a lungo termine in questi pazienti.

Mutazione PAI-1

Il PAI-1 è una serino-proteasi che partecipa al sistema fibrinolitico inibendo il tPA e l'uPA, due attivatori della fibrinolisi. Attraverso questo meccanismo, il PAI-1 riduce la conversione del plasminogeno in plasmina, la quale permette la dissoluzione dei trombi di fibrina (58). La mutazione del PAI-1 in omozigosi 4G/4G consiste in un guadagno di funzione ed è associato a più alti livelli di PAI-1 che compromettono la normale clearance della fibrina determinando un'anomala deposizione di fibrina e aumentando il rischio di TEV (59). In uno studio di Folsom et al., la prevalenza di questa mutazione (nella sua forma omozigote) si è rivelata essere del 7,2% nei pazienti con un primo episodio di TEV e del 3,4% nei controlli sani (60). La mutazione del PAI-1 è associata ad una aumentata suscettibilità al TEV (OR 1,25, 95%IC, 1,05-

1,49) quando presente in omozigosi rispetto al fenotipo normale 5G/5G, e di un OR di 1,38 (95%IC, 1,06-1,81) se si considera lo stato di portatore eterozigote rispetto ai soggetti in cui la mutazione è assente (59). Non sono ancora disponibili dati solidi sulla ricorrenza della TEV in questi pazienti.

Contraccettivi orali e terapia ormonale sostitutiva

Nel loro insieme, i contraccettivi orali e la terapia ormonale sostitutiva costituiscono fattori di rischio trombotico arterioso e soprattutto venoso. Milioni di donne in tutto il mondo sono in trattamento ormonale e questa terapia è generalmente preceduta da una valutazione del rischio trombotico della paziente. Il trattamento ormonale è solitamente composto da un'associazione di un derivato estrogenico e uno progestinico. L'utilizzo combinato dei contraccettivi orali determina un intrinseco aumento del rischio per un primo episodio di TEV con un RR di 3,5 (95%IC, 2,9-4,3), nonostante il rischio sembri maggiore al crescere della dose di estrogeno (>30 mcg di etinil-estradiolo) che dei progestinici ad eccezione del levonorgestrel (61). La terapia ormonale sostitutiva è associata ad un rischio minore di TEV (OR 2,35, 95%IC, 1,9-2,9) rispetto alla terapia con contraccettivi orali, e questo rischio è ancora più basso quando le pazienti vengono trattate con terapie sostitutive non a base di ormoni. Il rischio di TEV nelle donne che assumono terapia orale rispetto a quelle che la assumono in formulazioni diverse è 1,8 volte più alto (OR 1,8, 95%IC 1,35-2,29) (62). Una metanalisi ha mostrato anche un'associazione tra i contraccettivi orali e un aumento di rischio di trombosi venosa cerebrale, con un OR di 7,95 (95%IC, 3,82-15,02) rispetto alle donne che non assumevano tale terapia (63). Essendo un fattore di rischio intermedio, il rischio di ricorrenza nelle

pazienti che assumono contraccettivi rispetto a coloro che non ne assumono presenta un OR di 0,4 (OR, 95%IC, 0,2-0,8), testimoniando un buon profilo di sicurezza in termini di ricorrenza (64). Come è stato già accennato, la terapia ormonale sostitutiva si associa ad un rischio trombotico essenzialmente in rapporto alla dose di estrogeno contenuta e alla somministrazione orale, sebbene il meccanismo non sia stato compreso a pieno (65). Questo tipo di terapia ha mostrato un incremento della generazione della trombina con un aumento del D-Dimero (F1+2) (66, 67). In aggiunta, la terapia ormonale gioca un ruolo nella regolazione della funzione endoteliale. Alcune pubblicazioni suggeriscono un ruolo dose-dipendente degli estrogeni nell'espressione delle metallo-proteinasi della matrice, le quali danneggerebbero il collagene e l'elastina della tonaca intima determinando stasi venosa e un'aumentata permeabilità vascolare, favorendo la trombosi venosa (68).

Neoplasie

È stato descritto un rischio di trombosi associate a cancro (CAT) stimato tra le 4 e le 6,5 volte rispetto ai soggetti senza neoplasie (69). La prevalenza della CAT sta crescendo a causa dell'aumento della sopravvivenza dei pazienti e di una migliore accuratezza diagnostica per la diagnosi di trombosi, e per l'uso di device intravascolari quali i cateteri venosi centrali (CVC). Le CAT rappresentano quasi il 20% di tutti i TEV (70, 71). Nel registro RIETE, il cancro attivo o in trattamento rappresenta il 17% (n=6.075) dei 35.359 pazienti con TEV (72). Il rischio di TEV è più alto nei primi 3 mesi dalla diagnosi di neoplasia (OR: 53,5; 95%IC, 8-334,4) (73), probabilmente in relazione ai trattamenti antitumorali (chirurgia, chemioterapia o radioterapia). Inoltre, il TEV, specialmente in sedi atipiche (74),

è spesso il primo ed unico segno che porta alla diagnosi di una neoplasia occulta. Per di più, il CAT gioca un ruolo di rilievo per quanto riguarda la mortalità e la morbilità di questi pazienti; esso rappresenta la seconda causa di morte dopo la progressione di malattia (75). Il rischio di CAT varia a seconda dei fattori correlati alla neoplasia, come la sede del tumore e lo stadio, il tipo di terapia oncologica, i fattori legati al paziente e i biomarcatori. Una metanalisi, che includeva 57.591 pazienti in cui sono stati inclusi 8 tipi di neoplasie, ha mostrato un rischio di TEV complessivo di 13 per 1.000 persone/anno, che aumentava fino a 68 per 1.000 persone/anno nei pazienti con malattia metastatica (71). Il rischio più alto è stato osservato nei pazienti con carcinoma pancreatico (110/1.000 pazienti/anno), mentre è risultato molto inferiore nei soggetti con tumore mammario e prostatico (10/1.000 pazienti/anno) (71). In aggiunta, il trattamento oncologico può di per sé favorire lo sviluppo di CAT (74). L'utilizzo di talidomide (76), di lenalidomide (77) e la terapia ormonale, sono associati ad un aumento del rischio trombotico arterioso e venoso (RR 1,6; 95%IC, 1,3-2,1) (73). Non è ancora chiaro quale sia l'impatto della radioterapia o delle nuove terapie biologiche (78). In questo campo, sono stati pubblicati degli studi riguardo molecole anti-angiogeniche come il bevacizumab (79), che hanno mostrato un più alto rischio di CAT nei pazienti trattati in associazione al cisplatino rispetto a pazienti trattati con schemi che non comprendessero il cisplatino o il bevacizumab (rispettivamente dell'1,67, 95%IC, 1,25-2,23 e dell'1,33, 95%IC, 1,13-1,56) (80, 81). Nello studio del registro dei pazienti con tromboembolismo venoso (RIETE), la ricorrenza del CAT a 3 mesi avveniva nell'11,4% nei pazienti con neoplasia rispetto al 2,1% dei pazienti senza (p<0,001) (82). In uno studio

prospettico, l'incidenza ad un anno di CAT è risultata alta per le neoplasie gastrointestinali (HR 5,1 95%IC, 2,3-11,3) e polmonari (HR 6,9 95%IC, 3-15,9) (83).

L'associazione tra cancro e TEV è basata su dei complessi meccanismi che esitano in uno stato di ipercoagulabilità (84), determinato dall'enorme rilascio di citochine infiammatorie, dall'espressione di proteine con effetto emostatico sulle cellule tumorali e dall'attivazione della cascata della coagulazione (85). Le neoplasie non ematologiche determinano il rilascio di fattori stimolanti i granulociti che portano ad importante leucocitosi (86), e questo è particolarmente evidente nei neutrofili ripieni di NETs. Questi granuli vengono secreti in risposta al microambiente proinfiammatorio determinato dal tumore, dalla trombocitosi (estremamente comune nei pazienti neoplastici) (87, 88) e dalla stretta interazione con i fattori della cascata della coagulazione. È noto che la leucocitosi (89, 90) e la trombocitosi sono associate ad un aumentato rischio di TEV nei pazienti oncologici. Uno studio riporta, nei pazienti con una conta piastrinica $>443 \times 10^9/L$, un rischio di CAT 3,5 volte più alto rispetto ai pazienti senza neoplasia (87).

Il massivo rilascio di FT è un'altra caratteristica comune a molte neoplasie; è provocata dalla presenza di microparticelle (MPs: frammenti cellulari di piastrine o cellule endoteliali del diametro compreso tra 0,1-1 μm) che si possono riscontrare nei tumori pancreatici, cerebrali e polmonari, specialmente nei casi di malattia avanzata o metastatica. Il FT, le MPs e la P-selectina possono essere riscontrati sulle piastrine attivate o sull'endotelio e livelli al di sopra del 75° percentile sono associati ad un incremento di 2,5 volte del rischio di sviluppare TEV; queste particelle non sono soltanto responsabili dell'attivazione della cascata del complemento, ma permettono

anche alle cellule tumorali di evadere la risposta immunitaria e favoriscono la progressione di malattia (91). La chemioterapia e il posizionamento di CVC a lungo termine determinano un ulteriore incremento del rischio di trombosi mediante il danneggiamento della superficie endoteliale e il rilascio di NETs che favoriscono la formazione di coaguli. Il rischio di CAT può essere aumentato anche da alcune caratteristiche specifiche del paziente quali l'obesità, età maggiore di 65 anni, comorbidità ed etnia (92, 93). In uno studio di White et al., l'incidenza di TEV nei pazienti oncologici era significativamente più alta nei caucasici rispetto ai soggetti ispanici ed asiatici (94).

Volo di lunga durata

I primi casi di TEV associati al volo aereo sono stati riportati nel 1954. Da allora, altri casi sono stati descritti, anche riguardo trombosi atipiche (95). Il rischio complessivo di TEV raggiunge fino all'1,2% se si considerano gli studi di screening con l'ausilio ecografico, ma si aggira intorno allo 0,05% se si considerano unicamente i casi di TEV sintomatici (96) e il rischio relativo varia a seconda dei criteri di selezione dei casi – controllo, attestandosi tra 1 e 3 rispettivamente nei casi con e senza controllo (97-99). Ad ogni modo, il rischio sembra essere correlato con la durata del viaggio (97, 98). Il progetto WHO Research into global hazards of travel (WRIGHT) ha riscontrato che il rischio assoluto di TEV in una coorte di individui sani per voli di durata superiore a 4 h era di 1 su 6.000 (100). In uno studio caso – controllo con 210 pazienti affetti da TEV e 210 controlli sani, il RR di TEV era maggiore di tre volte unicamente quando si consideravano i voli di lunga percorrenza (101). In uno studio osservazionale condotto da Parkin et al. su 121 uomini e donne colpiti da

EP fatale, 11 di loro avevano effettuato un volo a lunga percorrenza nelle precedenti quattro settimane; in questo studio si concludeva che per voli di durata >8 h, il rischio di sviluppare un EP era di 1,3 per ogni milione di passeggeri (95% CI, 0,4-3,0) (102). Secondo MacCallum et al. il rischio associato ai voli aerei non è limitato unicamente ai lunghi viaggi individuali, ma anche al tempo cumulativo degli stessi. Un'analisi di 550 casi di TEV e 1971 casi controllo, il rischio di sviluppare TEV era aumentato di 2-3 volte per chi avesse viaggiato per >4 h in qualsiasi tratta del viaggio o >12 h in totale nelle precedenti 4 settimane (103). Bisogna specificare che il rischio di TEV associato a voli di lunga durata è incrementato dalla presenza di altri fattori di rischio per TEV come, ad esempio, un'anamnesi positiva per trombosi. Nello studio sopra menzionato, MacCallum et al. hanno osservato che i soggetti con una storia di TEV avevano un rischio di 8 volte maggiore di sviluppare TEV associata ai viaggi in aereo rispetto ai casi controllo (103). L'aumento del rischio sembra essere connesso a due fattori: l'immobilizzazione e l'ipossia ipobarica. L'immobilizzazione e i limitati spazi dei posti a sedere durante voli per lunghe tratte sono associate ad un maggior rischio di TEV a causa della compressione sulle vene poplitee (99), che determina stasi venosa e attivazione della cascata coagulativa. D'altro canto, ipo o iperbarica è responsabile dell'inibizione del sistema fibrinolitico e della generazione di trombina, come dimostrato dai maggiori livelli di D-Dimero e dai ridotti livelli di PAI-1 nei viaggiatori (104).

Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi (APS)

APS è causata da anticorpi diretti contro la membrana anionica dei fosfolipidi (prevalentemente gli anticorpi anticardiolipina

e antifosfatidilserina) o le proteine plasmatiche ad esse associate, la beta-2glicoproteina I (β 2GPI) o la presenza dell'anticoagulante lupico (LAC) (105, 106). L'APS è caratterizzata dalla comparsa di eventi trombotici e/o comorbidità ostetrica (107). Le trombosi correlate all'APS possono essere venose, arteriose o a carico del microcircolo (105).

Il TEV nei pazienti affetti da APS colpisce solitamente gli arti inferiori (108), ma sono altresì comuni le trombosi in sedi atipiche, ad esempio a carico delle vene epatiche o della circolazione venosa cerebrale, mentre le trombosi arteriose colpiscono prevalentemente il circolo cerebrale (108). L'esatto rischio trombotico associato a questa condizione non è ancora stato pienamente definito. Il profilo anticorpale sembra modificare il rischio trombotico (109). Una positività al LAC determina la più forte associazione per trombosi sia arteriosa che venosa. Una positività al LAC e agli anticorpi anti- β 2GPI incrementa drasticamente il rischio trombotico (OR 4,1, 95%IC, 1,3-13,5) (110). Il rischio per un primo evento tromboembolico per un soggetto asintomatico positivo per LAC, anticorpi anticardiolipina e anti- β 2GPI (fenotipo "triplo positivo") è del 5,3% annuo. In assenza di una terapia anticoagulante, fino al 44% dei soggetti tripli positivi svilupperà una ricorrenza di trombosi in un periodo di 10 anni (111). Alcuni pazienti con caratteristiche cliniche dell'APS possono sviluppare eventi di TEV in assenza dei classici anticorpi antifosfolipidi (aPL) e vengono, perciò, definiti "sieronegativi" (112). Il meccanismo attraverso il quale gli aPL inducono trombosi non è ancora chiaro. In primo luogo, sussistono delle interazioni con i sistemi della coagulazione e fibrinolitici, in particolare riguardanti l'inibizione del sistema della proteina C, ma anche con l'antitrombina, il FT e l'attivatore del pla-

sminogeno tissutale. In aggiunta, ci sono altri fattori quali l'attivazione da parte degli aPL (in particolare degli anti- β 2GPI) di cellule endoteliali, dei monociti, dei neutrofilo e delle piastrine, dell'attivazione del complemento e della distruzione dell'annessina V con esposizione sulla superficie cellulare di fosfatidilserina che ha effetto procoagulante (113, 114).

Trombosi venosa residua (RVT)

Un fattore di rischio emergente per il TEV ricorrente è rappresentato dalla trombosi venosa residua (RVT). Secondo una review sistematica, il RVT riscontrato a tre mesi dall'evento tromboembolico acuto sarebbe associato ad un maggior rischio di ricorrenza (OR 2,02, 95%IC, 1,62-2,50) (115). Uno studio di coorte (116), che includeva 55 pazienti con storia di TEV nei precedenti 33 mesi, ha utilizzato la metodica ultrasonografica per studiare l'ecogenicità della trombosi residua come un marker di ricorrenza. L'esame ecocolordoppler ha permesso di riconoscere la ricorrenza nel 75% dei casi ed è emerso che trombi ipoecogeni sono un marker affidabile per la ricorrenza di TEV (116). Un'ulteriore review (117) che considerava una coorte di 313 pazienti ambulatoriali consecutivi asintomatici con trombosi venosa prossimale sottoposti ad anticoagulazione standard, ha mostrato un HR di 2,4 (95%IC, 1,3-4,4; $p=0,004$) per ricorrenza di TEV in coloro che presentavano una RVT persistente rispetto ai soggetti con ricanalizzazione completa. È stato ipotizzato che la parete endoteliale danneggiata e la stasi ematica correlata al trombo residuo possano promuovere la ricorrenza (118), ma è stato osservato che nuovi eventi possono instaurarsi anche nell'arto controlaterale o come embolia polmonare isolata. Per tali ragioni, altri meccanismi fisiopatologici devono essere ricercati.

Infezione da SARS-CoV-2 (COVID-19)

Sin dall'inizio della pandemia da SARS-CoV-2, è stato registrato un aumento del rischio di TEV nel corso dell'infezione, con incidenza variabile a seconda dei protocolli di screening per TEV, del setting assistenziale (pazienti ambulatoriali, ospedalizzati, o in terapia intensiva) e dell'utilizzo di profilassi antitrombotica. Ad esempio, una metanalisi di Nopp et al. che includeva 28.173 pazienti (1.819 in ambulatorio, 20.886 ospedalizzati e 5.468 in terapia intensiva) ha riportato una prevalenza di TEV del 14,1%, che variava dal 7,9% dei pazienti non in terapia intensiva al 22,7% nei pazienti in terapia intensiva (119). Riguardo la profilassi antitrombotica, una metanalisi che includeva 12 studi, riportava una prevalenza di TEV del 31% tra i pazienti in terapia intensiva nonostante l'utilizzo di anticoagulazione in profilassi o a scopo terapeutico (120). A prescindere dal setting, un TEV aumenta il rischio di morte sia nei pazienti ambulatoriali (HR 4,42, 95%IC, 3,07-6,36) che in quelli ospedalizzati (HR 1,63, 95%IC, 1,39-1,90). Molti studi hanno mostrato che il rischio di TEV associata all'ospedalizzazione nei pazienti con COVID è esteso a tutto il periodo di ospedalizzazione fino ai primi 90 giorni dalla dimissione (121, 122). Questi risultati suggeriscono che una terapia anticoagulante alla dimissione potrebbe essere presa in considerazione in pazienti ad alto rischio, ovvero in quelli con un'anamnesi positiva per TEV, valori di D-Dimero $>3 \mu\text{g/mL}$ e un PCR alla dimissione $>10 \text{ mg/dL}$ (123, 124). Studi recenti mostrano che il rischio di TEV alla dimissione sembra in riduzione con le nuove ondate di COVID-19, passando dal 3% per i ceppi pre-Delta all'1,7% in quello Delta, fino allo 0,9% per l'Omicron. Questi tassi in riduzione potrebbero essere correlati ad un più estensivo utilizzo della terapia anticoagulante o all'intro-

duzione dei vaccini. A questo proposito, il rischio di TEV dopo l'avvento dei vaccini si è certamente modificato. Il tasso di TEV nel 2020 prima dell'introduzione dei vaccini era stimato essere intorno al 21% (95%IC, 17-26%), arrivando fino al 31% (95%IC, 23-39%) nei pazienti in terapia intensiva. Da uno studio di popolazione che includeva 18.818 pazienti ambulatoriali è emerso che nei pazienti vaccinati che in seguito contraevano l'infezione da COVID-19 il rischio di sviluppare un evento trombotico venoso passava da un HR 21,42 (nei non vaccinati) a 5,95. Un altro studio effettuato nel setting del pronto soccorso mostrava un aumento del rischio di EP di quasi 3 volte nei pazienti non vaccinati (HR 2,75, 95%IC, 1,14-6,73). L'infezione da COVID-19 determina disturbi sul versante coagulativo attraverso molteplici meccanismi. In primo luogo, il SARS-CoV-2 interagisce con il recettore per l'enzima di conversione dell'angiotensina-2 (ACE-2) sulle cellule endoteliali, determinando disfunzione endoteliale e un aumentato rilascio dell'angiotensina II che ha effetti vasocostrittori (125). D'altra parte, la risposta infiammatoria determina attivazione del complemento ed elevati livelli di citochine proinfiammatorie come l'interleuchina-6 (IL-6) e IL-17^o, che attivano le piastrine, il FT e la cascata della coagulazione (126, 127). Inoltre, studi recenti hanno mostrato alterazioni sia sul versante coagulativo che fibrinolitico attraverso molteplici vie, come la riduzione dei livelli di antitrombina e proteina C e il concomitante aumento dei livelli di PAI-1 (127, 128). Questo stato ipercoagulativo (129) e la tempesta citochinica si traducono nella trombosi in sede alveolare tipica della malattia da SARS-CoV-2.

Traumi e fratture

Le fratture sono un fattore di rischio maggiore per il TEV. In uno studio condot-

to su 480 pazienti, l'incidenza di fratture nei 90 giorni precedenti al ricovero per TEV era dell'11,8%, rispetto ad un'incidenza del 3,6% durante il periodo di controllo, con un tasso di incidenza normalizzato di 2,81 (95%IC, 1,57-5,03) (130). Il TEV è una complicanza particolarmente comune nei traumatismi degli arti inferiori, con un'incidenza che varia a seconda del tipo di frattura. È bene sottolineare che in tutti gli studi condotti, la maggior parte delle TVP erano asintomatiche. È interessante notare che in uno studio retrospettivo è emerso che nei pazienti con frattura del femore, il 38,89% di tutte le TVP preoperatorie erano a carico dell'arto non fratturato, suggerendo che non sia la frattura stessa, bensì uno stato ipercoagulativo post-traumatico il fattore che maggiormente contribuisce a questo fenomeno (131). Una condizione particolare è il rischio di trombosi dei seni venosi cerebrali e delle vene giugulari a seguito di un trauma cranico. In uno studio su 90 pazienti con trombosi dei seni venosi cerebrali o con trombosi giugulare, un'anamnesi positiva per traumatismo sembra essere il principale fattore di rischio, con il 14,4% dei pazienti che avevano subito un trauma cranico con o senza frattura nel mese che precedeva l'evento trombotico (132). Le fratture sono un fattore predisponente al TEV a causa della tempesta infiammatoria che segue il traumatismo, particolarmente per gli elevati livelli di FT. Un trauma, infatti, determina sempre una soluzione di continuo dell'endotelio che porta ad ipossia e stress emodinamico al quale segue il rilascio di una gran varietà di citochine (IL-1, IL-6, IL-8), chemochine, anticorpi e immunocomplessi (133). Le cellule dell'endotelio danneggiato rilasciano in circolo FT e fosfolipidi contenuti in microparticelle che sono responsabili della formazione del trombo (134).

Trauma ed immobilizzazione in assenza di fratture

I traumi a carico degli arti inferiori in assenza di fratture non sono associati ad un aumento del rischio di TEV. In uno studio crossover effettuato su una coorte di 480 pazienti con TEV, il incidence rate ratio (IRR) per TEV normalizzato era dello 0,74 (95%IC, 0,32-1,73) per le ferite aperte, dell'1,30 (95%IC, 0,59-2,91) per i traumi distorsivi e dell'1,33 (95%IC, 0,34-5,24) per le lussazioni (130). L'immobilizzazione a seguito di un trauma, d'altro canto, è un fattore di rischio per il TEV a prescindere dalla presenza di fratture. Una review sistematica di 15 studi e 80,678 pazienti con immobilizzazione temporanea di un arto inferiore a seguito di un trauma isolato, ha mostrato una prevalenza di TEV del 4,8% (0,22% to 23,5%) (135). La stessa immobilizzazione, complicata o meno da un trauma, ha un effetto diretto sulla cascata coagulativa in virtù della stasi ematica. A seguito della stasi avvengono la marginazione cellulare, l'ipossia e l'attivazione endoteliale che rappresenta l'inizio del processo trombotico. Studi condotti su animali hanno mostrato che la stasi venosa da sola non è sufficiente affinché venga attivata la cascata coagulativa (136); sembra sia necessario il contributo del FT, verosimilmente rilasciato o espresso sulle cellule endoteliali attivate o sui monociti a seguito dell'azione di citochine (IL-1, IL-6 e IL-8) prodotte nel microambiente infiammatorio dovuto alla stasi venosa stessa.

Chirurgia maggiore e minore

La chirurgia è una condizione di aumentato rischio trombotico.

Chirurgia Maggiore. Nel 2020, è stata posta la definizione di chirurgia maggiore in base a diversi criteri quali comorbidità preesistenti del paziente, l'estensione e la complessità della procedura (perdita ematica

intraoperatoria >1.000 mL, utilizzo di vasopressori ad alte dosi, clampaggio vascolare o ischemia d'organo, lunghi tempi operatori), le sue conseguenze fisiopatologiche (come mortalità e morbilità a 30 giorni) ed esito del post-operatorio (infiammazione sistemica o necessità di ricovero in terapia intensiva) (137). Nonostante la maggior parte delle procedure chirurgiche incrementi il rischio di TEV, questo varia considerevolmente a seconda del tipo di intervento e delle caratteristiche cliniche del paziente. Le linee guida attuali suggeriscono di considerare ad alto rischio per TEV le procedure chirurgiche >45 minuti in anestesia generale (138). Le procedure con il più alto rischio di TEV nel post-operatorio sono quelle di artroprotesi a carico del femore e del ginocchio (139). Tra gli interventi non ortopedici, un rischio maggiore di TEV è associato a procedure laparotomiche a carico dell'addome e della pelvi, specialmente se si tratta di interventi di chirurgia oncologica (139). Per determinare il rischio di TEV complessivo, vanno aggiunti anche i fattori di rischio specifici del paziente.

Chirurgia Minore. Il TEV sembra essere associato in maniera significativamente minore alla chirurgia laparoscopica rispetto a quella open. In uno studio retrospettivo che analizzava dati di 138.595 pazienti ricavati dall'University HealthSystem Consortium Clinical Database, l'incidenza di TEV tra i pazienti sottoposti a chirurgia laparoscopica era dello 0,28% rispetto allo 0,59% dei pazienti trattati con metodica open (OR 1,8, 95%IC, 1,3-2,5, p<0,01) (140). In un altro studio, analizzando i dati di 750,159 pazienti provenienti dal database del National Surgical Quality Improvement Program, risultava che l'incidenza di TEV a 30 giorni tra i pazienti sottoposti a chirurgia addominale laparoscopica era dello 0,32%, con l'incidenza più alta tra coloro che subivano chirurgia coloretale (1,12%).

In questo studio, la durata del ricovero, così come la durata dell'intervento risultavano significativamente maggiori nei pazienti che sviluppavano TEV (141). Anche in altri studi retrospettivi è emersa una relazione tra la durata dell'intervento in anestesia generale e il rischio di sviluppare TEV (142, 144). Un altro fattore correlato al rischio per TEV era il decubito del paziente durante l'intervento. In uno studio retrospettivo condotto su 374,017 soggetti sottoposti a chirurgia laparoscopica, i pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi in base alla posizione durante l'intervento: Trendelenburg, reverse Trendelenburg e supina. Il più basso rischio di sviluppare TEV è stato osservato nella reverse-Trendelenburg, se confrontato con la posizione supina (OR 1,49, 95%IC, 1,16-1,93) e con la posizione in Trendelenburg (OR 1,34, 95%IC 1,15, 1,56) (144).

Nei pazienti sottoposti a chirurgia numerosi sono i meccanismi alla base, e la stasi venosa, l'attivazione endoteliale e l'accumulo locale di FT sono i determinanti maggiori per lo sviluppo del TEV (54). La stasi venosa si riscontra sia durante che dopo l'intervento chirurgico, specialmente nella chirurgia ortopedica maggiore (145); essa è responsabile di un'alterata emostasi, della marginalizzazione cellulare e dell'ipossia amplificando così l'attivazione endoteliale (54). In aggiunta a ciò, il FT gioca un ruolo fondamentale durante l'emostasi e la sua espressione è stimolata sia dalla lesione dell'endotelio durante l'atto chirurgico, sia dai mediatori dell'infiammazione (citochine, chemochine, VEGF, e fattori attivati del complemento), che sono tipicamente aumentati nella fase post-operatoria (136, 146).

Gravidanza

Il puerperio è considerato un fattore di rischio transitorio per il TEV. Nel registro Olandese che includeva 1,919,918 donne

sono emersi tassi di incidenza per TEV di 2,3 per 10.000 persone/anno (147). L'incidenza del TEV potrebbe essere inferiore, tuttavia, se si prende in considerazione l'utilizzo di eparine a basso peso molecolare a dose di profilassi durante la gravidanza (148). In una metanalisi che includeva >93 milioni di gestanti e donne nel post-partum si osservava un'incidenza per TEV di 1,2 per 1.000 parti (149). In un recente studio Coreano è emersa un'incidenza di TEV correlata alla gestazione pari a 2,62/10.000 parti; questo rischio aumentava a seconda dell'età della gestante, attestandosi a 1,80 per le donne di 20 anni e 5,46 per le donne di 40 anni (RR, 3,03; 95%IC, 2,04-4,51; $p < 0,01$) (150). Per le donne che fanno ricorso alla Procreazione Medicalmente Assistita (PMA), il rischio sembra aumentare di 2-3 volte rispetto a coloro che avevano gravidanze "spontanee" ([RR]: 2,66; 95%IC, 1,60-4,43) (151). Alcuni fattori, come l'ipertensione in corso di gravidanza, sembrano essere implicati nell'aumento del rischio di TEV in questa popolazione. In effetti, il rischio di TEV è più elevato nelle donne ipertese (HR 2,0, 95%IC, 1,7-2,4), ed estremamente elevato in quelle con preeclampsia (HR 7,8, 95%IC, 5,4-11,3) rispetto alle donne normotese (147). Il meccanismo alla base dell'aumentato rischio di TEV in gravidanza sembra essere correlato alla fisiologica riduzione di alcuni enzimi ad azione anticoagulante come la proteina S, i cui livelli possono ridursi del 40-50% durante la gestazione. Ad ogni modo, non è ancora chiaro se questa riduzione porti effettivamente ad un aumentato rischio di TEV. Analogamente, i livelli di antritrombina risultano ridotti del 20% durante la gravidanza.

Conclusioni

L'incidenza del TEV è variabile tra le varie aree geografiche e sembra essere mi-

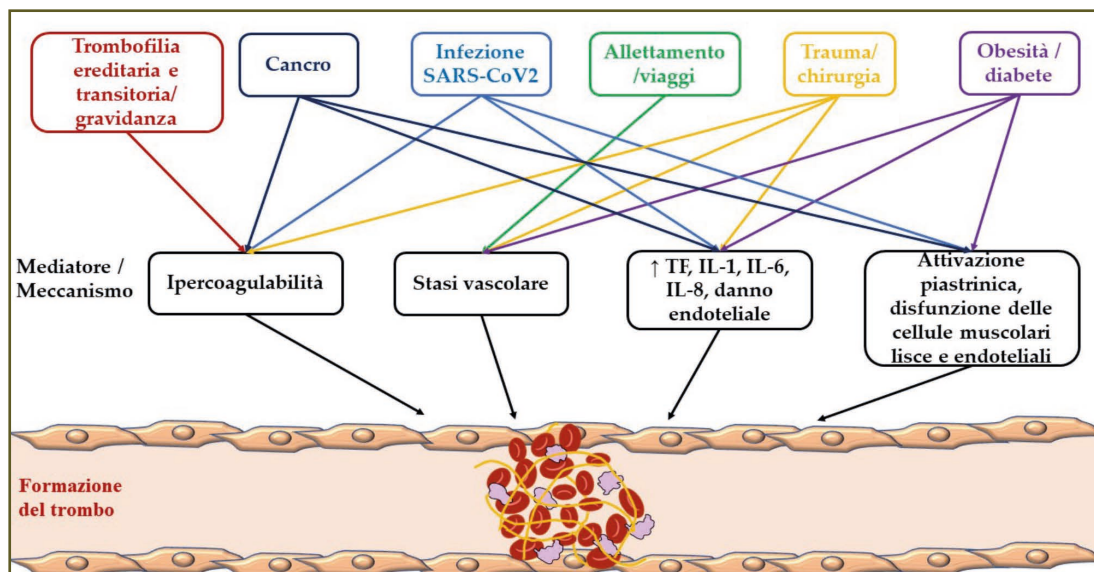


Figura 2 - Fattori di rischio e mediatori di tromboembolismo venoso.

nore nelle regioni orientali. La combinazione di fattori di rischio intrinseci e ambientali possono portare al TEV attraverso diversi e multipli meccanismi che spesso si sovrappongono (*Figura 2*). Il ruolo esatto di alcuni di questi fattori e la loro combina-

zione necessita di ulteriori studi. La ricerca di nuovi fattori di rischio per TEV continua data la grande prevalenza di TEV idiopatico e la necessità di migliorare le strategie di stratificazione del rischio per prevenire episodi di TEV ricorrenti.

RIASSUNTO

Il tromboembolismo venoso (TEV) è la terza più comune causa di morte nel mondo. L'incidenza di TEV varia a seconda delle aree geografiche d'appartenenza: si attesta tra l'1-2% persone/anno nei paesi occidentali, mentre è minore nei paesi orientali (<1 per 1.000 persone/anno). Molti fattori di rischio sono stati identificati nei pazienti che sviluppano TEV, ma il loro contributo relativo per quanto riguarda il rischio trombotico, così come il meccanismo patogenetico associato, non sono stati pienamente descritti. Con questa review ci poniamo l'obiettivo di passare in rassegna i più comuni fattori di rischio per TEV, tra cui il sesso maschile, diabete, obesità, abitudine tabagica, Fattore V Leiden, mutazione del gene G20210A della Protrombina, mutazione dell'inibitore dell'attivatore del Plasminogeno 1 (PAI-1), contraccettivi orali, terapia ormonale sostitutiva, lunghi viaggi in aereo, residuo trombotico, infezione da SARS-CoV-2, traumatismi, fratture, gravidanza, immobilizzazione, sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS), chirurgia e cancro. Riguardo quest'ultimo, l'incidenza del TEV sembra essere maggiore nei tumori pancreatici, epatici e polmonare a piccole cellule (>70 per 1.000 persone/anno), e minore nei tumori del seno, melanoma e prostatico (<20 per 1.000 persone/anno). In questa review onnicomprensiva riassumeremo la prevalenza di questi fattori di rischio per TEV e del loro potenziale meccanismo molecolare e dei mediatori per TEV.

Parole chiave: COVID19, *syndrome da anticorpi antifosfolipidi*, *neoplasie*, *trombosi venosa profonda*, *embolia polmonare*, *trombofilia*, *tromboembolismo venoso*.

Bibliografia

- Klemen ND, Feingold PL, Hashimoto B, et al. Mortality risk associated with venous thromboembolism: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2020; 7 (8): e583-e593. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30211-8.
- Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2007; 5 (4): 692-699. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02450.x.
- Barco S, Mahmoudpour SH, Valerio L, et al. Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000-15: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. *Lancet Respir.* 2020; 8 (3): 277-287. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30354-6.
- Barco S, Woerschling AL, Spyropoulos AC, Piovella F, Mahan CE. European Union-28: An annualised cost-of-illness model for venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2016; 115 (4): 800-808. doi: 10.1160/TH15-08-0670.
- Grosse SD, Nelson RE, Nyarko KA, Richardson LC, Raskob GE. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: A review of estimated attributable healthcare costs. *Thrombosis research.* 2016; 137: 3-10. doi: 10.1016/j.thromres.2015.11.033.
- Anderson FA, Jr., Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003; 107 (23 Suppl. 1): I9-16. doi: 10.1161/01.CIR.0000078469.07362.E6.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020; 41 (4): 543-603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
- Pandor A, Tonkins M, Goodacre S, et al. Risk assessment models for venous thromboembolism in hospitalised adult patients: a systematic review. *BMJ Open.* 2021; 11 (7): e045672. doi: 10.1136/bmjopen-2020-045672.
- van Es N, Di Nisio M, Cesarman G, et al. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: a prospective cohort study. *Haematologica.* 2017; 102 (9): 1494-1501. doi: 10.3324/haematol.2017.169060.
- Esmon CT, Esmon NL. The link between vascular features and thrombosis. *Annu Rev Physiol.* 2011; 73: 503-514. doi: 10.1146/annurev-physiol-012110-142300.
- Mackman N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis. *J Clin Invest.* 2012; 122 (7): 2331-2336. doi: 10.1172/JCI60229.
- Blasius AL, Beutler B. Intracellular toll-like receptors. *Immunity.* 2010; 32 (3): 305-315. doi: 10.1016/j.immuni.2010.03.012.
- Williams MR, Azcutia V, Newton G, Alcaide P, Luscinskas FW. Emerging mechanisms of neutrophil recruitment across endothelium. *Trends Immunol.* Oct 2011; 32(10): 461-469. doi: 10.1016/j.it.2011.06.009.
- Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat Rev Immunol.* Sep 2007; 7(9): 678-689. doi: 10.1038/nri2156.
- Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, et al. Sex, age and normal post-anticoagulation D-dimer as risk factors for recurrence after idiopathic venous thromboembolism in the Prolong study extension. *J Thromb Haemost.* 2010; 8 (9): 1933-1942. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03955.x.
- Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *BMJ.* 2011; 342: d813. doi: 10.1136/bmj.d813.
- Roach RE, Lijfering WM, Tait RC, et al. Sex difference in the risk of recurrent venous thrombosis: a detailed analysis in four European cohorts. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH.* 2015; 13 (10): 1815-1822. doi: 10.1111/jth.13116.
- Olie V, Zhu T, Martinez I, Scarabin PY, Emmerich J. Sex-specific risk factors for recurrent venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2012; 130 (1): 16-20. doi: 10.1016/j.thromres.2011.10.026.
- Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998; 158 (6): 585-593. doi: 10.1001/archinte.158.6.585.
- Albertsen IE, Konstantinides SV, Piazza G, et al. Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Selected Subgroups of Men: A Danish Nationwide Cohort Study. *TH Open.* 2022; 6 (4): e378-e386. doi: 10.1055/a-1949-9404.
- Bai J, Ding X, Du X, Zhao X, Wang Z, Ma Z. Diabetes is associated with increased risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2015; 135 (1): 90-95. doi: 10.1016/j.thromres.2014.11.003.
- Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. High risk of recurrent venous thromboembolism in men. *J Thromb Haemost.* 2004; 2 (12): 2152-2155. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.01050.x.
- Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med.* 2004; 350 (25): 2558-2563. doi: 10.1056/NEJMoa032959.

24. Piazza G, Goldhaber SZ, Kroll A, Goldberg RJ, Emery C, Spencer FA. Venous thromboembolism in patients with diabetes mellitus. *Am J Med.* 2012; 125 (7): 709-716. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.12.004.
25. Hermanides J, Cohn DM, Devries JH, et al. Venous thrombosis is associated with hyperglycemia at diagnosis: a case-control study. *J Thromb Haemost.* 2009; 7 (6): 945-949. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03442.x.
26. Bell EJ, Selvin E, Lutsey PL, Nambi V, Cushman M, Folsom AR. Glycemia (hemoglobin A1c) and incident venous thromboembolism in the Atherosclerosis Risk in Communities cohort study. *Vasc Med.* 2013; 18 (5): 245-250. doi: 10.1177/1358863X13506764.
27. Mathis A, Villiger L, Reiner MF, et al. Elevated HbA1c is not associated with recurrent venous thromboembolism in the elderly, but with all-cause mortality- the SWEETCO 65+ study. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 2495. doi: 10.1038/s41598-020-59173-2.
28. SH RC, Meier C, Jick SS, Meier CR, Becker C. Association between glycemic control and risk of venous thromboembolism in diabetic patients: a nested case-control study. *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21 (1): 2. doi: 10.1186/s12933-021-01432-1.
29. Gariani K, Mavranakas T, Combescurie C, Perrier A, Marti C. Is diabetes mellitus a risk factor for venous thromboembolism? A systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Eur J Intern Med.* 2016; 28: 52-58. doi: 10.1016/j.ejim.2015.10.001.
30. Phasha MN, Soma P, Bester J, Pretorius E, Phulukdaree A. Factor XIII-A Val34Leu and Tyr-204Phe variants influence clot kinetics in a cohort of South African type 2 diabetes mellitus patients. *Gene.* 2022; 834: 146637. doi: 10.1016/j.gene.2022.146637.
31. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med.* 2007; 262 (2): 157-172. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01824.x.
32. Tripodi A, Branchi A, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability in patients with type 2 diabetes mellitus detected by a thrombin generation assay. *J Thromb Thrombolysis.* 2011; 31 (2): 165-172. doi: 10.1007/s11239-010-0506-0.
33. Gregson J, Kaptoge S, Bolton T, et al. Cardiovascular Risk Factors Associated With Venous Thromboembolism. *JAMA Cardiol.* 2019; 4 (2): 163-173. doi: 10.1001/jamacardio.2018.4537.
34. Blondon M, Wiggins KL, McKnight B, et al. The association of smoking with venous thrombosis in women. A population-based, case-control study. *Thromb Haemost.* 2013; 109 (5): 891-896. doi: 10.1160/TH12-10-0732.
35. Enga KF, Braekkan SK, Hansen-Krone IJ, le Cessie S, Rosendaal FR, Hansen JB. Cigarette smoking and the risk of venous thromboembolism: the Tromso Study. *J Thromb Haemost.* 2012; 10 (10): 2068-2074. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04880.x.
36. Mi Y, Yan S, Lu Y, Liang Y, Li C. Venous thromboembolism has the same risk factors as atherosclerosis: A PRISMA-compliant systemic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (32): e4495. doi: 10.1097/MD.0000000000004495.
37. Cheng YJ, Liu ZH, Yao FJ, et al. Current and former smoking and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2013; 10 (9): e1001515. doi: 10.1371/journal.pmed.1001515.
38. Nedeljkovic ZS, Gokce N, Loscalzo J. Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction. *Postgrad Med J.* 2003; 79 (930): 195-199; quiz 198-200. doi: 10.1136/pmj.79.930.195.
39. Borch KH, Braekkan SK, Mathiesen EB, et al. Abdominal obesity is essential for the risk of venous thromboembolism in the metabolic syndrome: the Tromso study. *J Thromb Haemost.* 2009; 7 (5): 739-745. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03234.x.
40. Schafer K, Konstantinides S. Adipokines and thrombosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2011; 38 (12): 864-871. doi: 10.1111/j.1440-1681.2011.05589.x.
41. Wassink AM, Olijhoek JK, Visseren FL. The metabolic syndrome: metabolic changes with vascular consequences. *Eur J Clin Invest.* 2007; 37 (1): 8-17. doi: 10.1111/j.1365-2362.2007.01755.x.
42. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2005; 96 (9): 939-949. doi: 10.1161/01.RES.0000163635.62927.34.
43. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature.* 1994; 369 (6475): 64-67. doi: 10.1038/369064a0.
44. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, Leone G. Epidemiology of factor V Leiden: clinical implications. *Seminars in thrombosis and hemostasis.* 1998; 24 (4): 367-379. doi: 10.1055/s-2007-996025.
45. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *Journal of thrombosis and thrombolysis.* 2016; 41 (1): 154-164. doi: 10.1007/s11239-015-1316-1.
46. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA.* 2005; 293 (19): 2352-2361. doi: 10.1001/jama.293.19.2352.
47. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in

- patients with common thrombophilia: a systematic review. *Archives of internal medicine*. 2006; 166 (7): 729-736. doi: 10.1001/archinte.166.7.729.
48. Li X, Cui L, Li Y, et al. Prevalence and geographical variation of Factor V Leiden in patients with cerebral venous thrombosis: A meta-analysis. *PLoS One*. 2018; 13 (8): e0203309. doi: 10.1371/journal.pone.0203309.
 49. Rehak M, Rehak J, Muller M, et al. The prevalence of activated protein C (APC) resistance and factor V Leiden is significantly higher in patients with retinal vein occlusion without general risk factors. Case-control study and meta-analysis. *Thrombosis and haemostasis*. 2008; 99 (5): 925-929. doi: 10.1160/TH07-11-0658.
 50. De Stefano V, Martinelli I. Splanchnic vein thrombosis: clinical presentation, risk factors and treatment. *Intern Emerg Med*. Dec 2010; 5 (6): 487-494. doi: 10.1007/s11739-010-0413-6.
 51. Heit JA, Sobell JL, Li H, Sommer SS. The incidence of venous thromboembolism among Factor V Leiden carriers: a community-based cohort study. *J Thromb Haemost*. 2005; 3 (2): 305-311. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.01117.x.
 52. Simone B, De Stefano V, Leoncini E, et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetetrahydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. *European journal of epidemiology*. 2013; 28 (8): 621-647. doi: 10.1007/s10654-013-9825-8.
 53. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996; 88 (10): 3698-3703.
 54. Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci PM. Thrombotic risk factors: basic pathophysiology. *Crit Care Med*. 2010; 38(2 Suppl): S3-S9. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181c9cbd9.
 55. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thrombosis and haemostasis*. 1998; 79 (4): 706-708.
 56. Gonzalez JV, Barboza AG, Vazquez FJ, Gandara E. Prevalence and Geographical Variation of Prothrombin G20210A Mutation in Patients with Cerebral Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016; 11 (3): e0151607. doi: 10.1371/journal.pone.0151607.
 57. Segal JB, Brotman DJ, Necochea AJ, et al. Predictive value of factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation: a systematic review. *JAMA*. 2009; 301 (23): 2472-2485. doi: 10.1001/jama.2009.853.
 58. Tsantes AE, Nikolopoulos GK, Bagos PG, Bonovas S, Kopterides P, Vaiopoulos G. The effect of the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism on the thrombotic risk. *Thromb Res*. 2008; 122 (6): 736-742. doi: 10.1016/j.thromres.2007.09.005.
 59. Zhang Q, Jin Y, Li X, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G promoter polymorphisms and risk of venous thromboembolism - a meta-analysis and systematic review. *Vasa*. 2020; 49 (2): 141-146. doi: 10.1024/0301-1526/a000839.
 60. Folsom AR, Cushman M, Heckbert SR, Rosamond WD, Aleksic N. Prospective study of fibrinolytic markers and venous thromboembolism. *J Clin Epidemiol*. 2003; 56 (6): 598-603. doi: 10.1016/s0895-4356(03)00052-0.
 61. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (3): CD010813. doi: 10.1002/14651858.CD010813.pub2.
 62. Rovinski D, Ramos RB, Figuera TM, Casanova GK, Spritzer PM. Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral hormone therapy: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2018; 168: 83-95. doi: 10.1016/j.thromres.2018.06.014.
 63. Amoozegar F, Ronksley PE, Sauve R, Menon BK. Hormonal contraceptives and cerebral venous thrombosis risk: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2015; 6: 7. doi: 10.3389/fneur.2015.00007.
 64. Eischer L, Eichinger S, Kyrle PA. The risk of recurrence in women with venous thromboembolism while using estrogens: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost*. 2014; 12 (5): 635-640. doi: 10.1111/jth.12528.
 65. Abou-Ismaïl MY, Citla Sridhar D, Nayak L. Estrogen and thrombosis: A bench to bedside review. *Thromb Res*. 2020; 192: 40-51. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.008.
 66. Godsland IF, Winkler U, Lidegaard O, Crook D. Occlusive vascular diseases in oral contraceptive users. *Epidemiology, pathology and mechanisms*. *Drugs*. 2000; 60 (4): 721-869. doi: 10.2165/00003495-200060040-00003.
 67. Kluff C, Lansink M. Effect of oral contraceptives on haemostasis variables. *Thromb Haemost*. 1997; 78 (1): 315-326.
 68. Fawer R, Dettling A, Weihs D, Welti H, Schelling JL. Effect of the menstrual cycle, oral contraception and pregnancy on forearm blood flow, venous distensibility and clotting factors. *Eur J Clin Pharmacol*. 1978; 13 (4): 251-257. doi: 10.1007/BF00716359.

69. Agnelli G, Becattini C, Bauersachs R, et al. Apixaban versus Dalteparin for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: The Caravaggio Study. *Thrombosis and haemostasis*. 2018; 118 (9): 1668-1678. doi: 10.1055/s-0038-1668523.
70. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006; 166 (4): 458-464. doi: 10.1001/archinte.166.4.458.
71. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2012; 9 (7): e1001275. doi: 10.1371/journal.pmed.1001275.
72. Gussoni G, Frasson S, La Regina M, Di Micco P, Monreal M, Investigators R. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res*. 2013; 131 (1): 24-30. doi: 10.1016/j.thromres.2012.10.007.
73. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost*. 2006; 4 (3): 529-535. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01804.x.
74. Imberti D, Agnelli G, Ageno W, et al. Clinical characteristics and management of cancer-associated acute venous thromboembolism: findings from the MASTER Registry. *Haematologica*. 2008; 93 (2): 273-278. doi: 10.3324/haematol.11458.
75. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007; 5 (3): 632-634. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x.
76. Alkindi S, Dennison D, Pathare A. Arterial and venous thrombotic complications with thalidomide in multiple myeloma. *Arch Med Res*. 2008; 39 (2): 257-258. doi: 10.1016/j.arcmed.2007.08.005.
77. Hirsh J. Risk of thrombosis with lenalidomide and its prevention with aspirin. *Chest*. 2007; 131 (1): 275-257. doi: 10.1378/chest.06-2360.
78. Roopkumar J, Swaidani S, Kim AS, et al. Increased Incidence of Venous Thromboembolism with Cancer Immunotherapy. *Med (N Y)*. 2021; 2 (4): 423-434. doi: 10.1016/j.medj.2021.02.002.
79. Kilickap S, Abali H, Celik I. Bevacizumab, bleeding, thrombosis, and warfarin. *J Clin Oncol*. 2003; 21 (18): 3542; author reply 3543. doi: 10.1200/JCO.2003.99.046.
80. Seng S, Liu Z, Chiu SK, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer treated with Cisplatin: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2012; 30 (35): 4416-4426. doi: 10.1200/JCO.2012.42.4358.
81. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2008; 300 (19): 2277-2285. doi: 10.1001/jama.2008.656.
82. Trujillo-Santos J, Prandoni P, Rivron-Guillot K, et al. Clinical outcome in patients with venous thromboembolism and hidden cancer: findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost*. 2008; 6 (2): 251-255. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02837.x.
83. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002; 100 (10): 3484-3488. doi: 10.1182/blood-2002-01-0108.
84. Lyman GH, Khorana AA. Cancer, clots and consensus: new understanding of an old problem. *J Clin Oncol*. 2009; 27 (29): 4821-4826. doi: 10.1200/JCO.2009.22.3032.
85. Hisada Y, Mackman N. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis. *Blood*. 2017; 130 (13): 1499-1506. doi: 10.1182/blood-2017-03-743211.
86. Blix K, Jensvoll H, Braekkan SK, Hansen JB. White blood cell count measured prior to cancer development is associated with future risk of venous thromboembolism—the Tromso study. *PLoS One*. 2013; 8 (9): e73447. doi: 10.1371/journal.pone.0073447.
87. Simanek R, Vormittag R, Ay C, et al. High platelet count associated with venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *J Thromb Haemost*. 2010; 8 (1): 114-120. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03680.x.
88. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer*. 2005; 104 (12): 2822-2829. doi: 10.1002/cncr.21496.
89. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008; 111 (10): 4902-4907. doi: 10.1182/blood-2007-10-116327.
90. Pabinger I, Posch F. Flamethrowers: blood cells and cancer thrombosis risk. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014; 2014 (1): 410-417. doi: 10.1182/asheducation-2014.1.410.
91. Langer F, Bokemeyer C. Crosstalk between cancer and haemostasis. Implications for cancer biology and cancer-associated thrombosis with focus on tissue factor. *Hamostaseologie*. 2012; 32 (2): 95-104. doi: 10.5482/ha-1160.

92. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer*. 2007; 110 (10): 2339-2346. doi: 10.1002/cncr.23062.
93. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer*. 2013; 119(3): 648-655. doi: 10.1002/cncr.27772.
94. White RH, Zhou H, Murin S, Harvey D. Effect of ethnicity and gender on the incidence of venous thromboembolism in a diverse population in California in 1996. *Thromb Haemost*. 2005; 93(2): 298-305. doi: 10.1160/TH04-08-0506.
95. Şabanoglu C. The secret enemy during a flight: Economy class syndrome. *Anatol J Cardiol*. 2021; 25 (Suppl. 1): 13-17. doi: 10.5152/Anatol-JCardiol.2021.S106.
96. Philbrick JT, Shumate R, Siadaty MS, Becker DM. Air travel and venous thromboembolism: a systematic review. *J Gen Intern Med*. 2007; 22 (1): 107-114. doi: 10.1007/s11606-006-0016-0.
97. Chandra D, Parisini E, Mozaffarian D. Meta-analysis: travel and risk for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2009; 151 (3): 180-190. doi: 10.7326/0003-4819-151-3-200908040-00129.
98. Kuipers S, Schreijer AJ, Cannegieter SC, Buller HR, Rosendaal FR, Middeldorp S. Travel and venous thrombosis: a systematic review. *J Intern Med*. 2007; 262 (6): 615-634. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01867.x.
99. Cannegieter SC, Doggen CJ, van Houwelingen HC, Rosendaal FR. Travel-related venous thrombosis: results from a large population-based case control study (MEGA study). *PLoS Med*. 2006; 3 (8): e307. doi: 10.1371/journal.pmed.0030307.
100. Brar R, Saha PK. In-flight announcements and messages on safety leaflets may be useful to reduce the risk of deep vein thrombosis (DVT) during long distance air travel. *Travel Med Infect Dis*. 2020; 33: 101515. doi: 10.1016/j.tmaid.2019.101515.
101. Martinelli I, Taioli E, Battaglioli T, et al. Risk of venous thromboembolism after air travel: interaction with thrombophilia and oral contraceptives. *Arch Intern Med*. 2003; 163 (22): 2771-2774. doi: 10.1001/archinte.163.22.2771.
102. Parkin L, Bell ML, Herbison GP, Paul C, Skegg DC. Air travel and fatal pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2006; 95 (5): 807-814.
103. MacCallum PK, Ashby D, Hennessy EM, et al. Cumulative flying time and risk of venous thromboembolism. *Br J Haematol*. 2011; 155 (5): 613-619. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08899.x.
104. Kuipers S, Schreijer AJ, Cannegieter SC, Buller HR, Rosendaal FR, Middeldorp S. Travel and venous thrombosis: a systematic review. *J Intern Med*. 2007; 262 (6): 615-634. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01867.x.
105. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006; 4 (2): 295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
106. Bucci T, Menichelli D, Pignatelli P, Triggiani M, Violi F, Pastori D. Relationship of Antiphospholipid Antibodies to Risk of Dementia: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis*. 2019; 69 (2): 561-576. doi: 10.3233/JAD-181294.
107. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med*. Sep 27 2018; 379 (13): 1290. doi: 10.1056/NEJMc1808253.
108. Bucci T, Ames PRJ, Triggiani M, et al. Cardiac and vascular features of arterial and venous primary antiphospholipid syndrome. The multicenter ATHERO-APS study. *Thromb Res*. 2022; 209: 69-74. doi: 10.1016/j.thromres.2021.12.001.
109. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood*. 2003; 101 (5): 1827-1832. doi: 10.1182/blood-2002-02-0441.
110. Galli M, Borrelli G, Jacobsen EM, et al. Clinical significance of different antiphospholipid antibodies in the WAPS (warfarin in the antiphospholipid syndrome) study. *Blood*. 2007; 110 (4): 1178-1183. doi:10.1182/blood-2007-01-066043.
111. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2010; 8 (2): 237-242. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03674.x.
112. Pignatelli P, Ettorre E, Menichelli D, Pani A, Violi F, Pastori D. Seronegative antiphospholipid syndrome: refining the value of "non-criteria" antibodies for diagnosis and clinical management. *Haematologica*. 2020; 105 (3): 562-572. doi: 10.3324/haematol.2019.221945.
113. Chaturvedi S, McCrae KR. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev*. 2017; 31 (6): 406-417. doi: 10.1016/j.blre.2017.07.006.
114. Chaturvedi S, Braunstein EM, Yuan X, et al. Complement activity and complement regula-

- tory gene mutations are associated with thrombosis in APS and CAPS. *Blood*. 2020; 135 (4): 239-251. doi: 10.1182/blood.2019003863.
115. Tan M, Mos IC, Klok FA, Huisman MV. Residual venous thrombosis as predictive factor for recurrent venous thromboembolism in patients with proximal deep vein thrombosis: a systematic review. *Br J Haematol*. 2011; 153 (2): 168-178. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08578.x.
 116. Mazetto BM, Orsi FLA, Silveira SAF, et al. Residual Vein Thrombosis Echogenicity Is Associated to the Risk of DVT Recurrence: A Cohort Study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018; 24 (3): 477-482. doi: 10.1177/1076029617700997.
 117. Prandoni P. Risk factors of recurrent venous thromboembolism: the role of residual vein thrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003; 33 (5-6): 351-353. doi: 10.1159/000083827.
 118. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2002; 137 (12): 955-960. doi: 10.7326/0003-4819-137-12-200212170-00008.
 119. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020; doi: 10.1002/rth2.12439.
 120. Hasan SS, Radford S, Kow CS, Zaidi STR. Venous thromboembolism in critically ill COVID-19 patients receiving prophylactic or therapeutic anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2020; 50 (4): 814-821. doi: 10.1007/s11239-020-02235-z.
 121. Rashidi F, Barco S, Kamangar F, et al. Incidence of symptomatic venous thromboembolism following hospitalization for coronavirus disease 2019: Prospective results from a multi-center study. *Thromb Res*. 2021; 198: 135-138. doi: 10.1016/j.thromres.2020.12.001.
 122. Patell R, Bogue T, Koshy A, et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood*. 2020; 136 (11): 1342-1346. doi: 10.1182/blood.2020007938.
 123. Li P, Zhao W, Kaatz S, Latack K, Schultz L, Poisson L. Factors Associated With Risk of Postdischarge Thrombosis in Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2021; 4 (11): e2135397. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.35397.
 124. Engelen MM, Vandenbrielle C, Balthazar T, et al. Venous Thromboembolism in Patients Discharged after COVID-19 Hospitalization. *Semin Thromb Hemost*. 2021; 47 (4): 362-371. doi: 10.1055/s-0041-1727284.
 125. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395 (10234): 1417-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
 126. Gianni P, Goldin M, Ngu S, Zafeiropoulos S, Geropoulos G, Giannis D. Complement-mediated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19: A review. *World J Exp Med*. 2022; 12 (4): 53-67. doi: 10.5493/wjem.v12.i4.53.
 127. Tudoran C, Velimirovici DE, Berceanu-Vaduva DM, Rada M, Voita-Mekeres F, Tudoran M. Increased Susceptibility for Thromboembolic Events versus High Bleeding Risk Associated with COVID-19. *Microorganisms*. 2022; 10 (9). doi: 10.3390/microorganisms10091738.
 128. The Lancet H. COVID-19 coagulopathy: an evolving story. *Lancet Haematol*. 2020; 7 (6): e425. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30151-4.
 129. Violi F, Pastori D, Cangemi R, Pignatelli P, Loffredo L. Hypercoagulation and Antithrombotic Treatment in Coronavirus 2019: A New Challenge. *Thrombosis and haemostasis*. 2020; 120 (6): 949-956. doi: 10.1055/s-0040-1710317.
 130. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation*. 2012; 125 (17): 2092-2099. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084467.
 131. Mahmoud SS, Esser M, Jain A. Thromboembolic events in pelvic and acetabulum fractures: a systematic review of the current literature on incidence, screening, and thromboprophylaxis. *Int Orthop*. 2022; 46 (8): 1707-1720. doi: 10.1007/s00264-022-05431-z.
 132. Giladi O, Steinberg DM, Peleg K, et al. Head trauma is the major risk factor for cerebral sinus-vein thrombosis. *Thromb Res*. 2016; 137: 26-29. doi: 10.1016/j.thromres.2015.11.035.
 133. Mackman N. Role of tissue factor in hemostasis and thrombosis. *Blood Cells Mol Dis*. 2006; 36 (2): 104-107. doi:10.1016/j.bcmd.2005.12.008
 134. Lynch SF, Ludlam CA. Plasma microparticles and vascular disorders. *Br J Haematol*. 2007; 137 (1): 36-48. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06514.x.
 135. Horner D, Pandor A, Goodacre S, Clowes M, Hunt BJ. Individual risk factors predictive of venous thromboembolism in patients with temporary lower limb immobilization due to injury: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2019; 17 (2): 329-344. doi: 10.1111/jth.14367.
 136. Day SM, Reeve JL, Pedersen B, et al. Macrovascular thrombosis is driven by tissue factor derived primarily from the blood vessel wall. *Blood*. 2005; 105 (1): 192-198. doi: 10.1182/blood-2004-06-2225.
 137. Martin D, Mantziari S, Demartines N, Hubner

- M, Group ESAS. Defining Major Surgery: A Delphi Consensus Among European Surgical Association (ESA) Members. *World J Surg.* 2020; 44 (7): 2211-2219. doi:10.1007/s00268-020-05476-4.
138. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J.* 2019; 54 (3). doi: 10.1183/13993003.01647-2019.
 139. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost.* 2003; 90 (3): 446-455. doi: 10.1160/TH03-03-0152.
 140. Nguyen NT, Hinojosa MW, Fayad C, et al. Laparoscopic surgery is associated with a lower incidence of venous thromboembolism compared with open surgery. *Ann Surg.* 2007; 246 (6): 1021-1027. doi: 10.1097/SLA.0b013e31815792d8.
 141. Alizadeh RF, Sujatha-Bhaskar S, Li S, Stamos MJ, Nguyen NT. Venous thromboembolism in common laparoscopic abdominal surgical operations. *Am J Surg.* Dec 2017; 214 (6): 1127-1132. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.08.032.
 142. Kim JY, Khavanin N, Rambachan A, et al. Surgical duration and risk of venous thromboembolism. *JAMA Surg.* 2015; 150 (2): 110-117. doi: 10.1001/jamasurg.2014.1841.
 143. Mlodinow AS, Khavanin N, Ver Halen JP, Rambachan A, Gutowski KA, Kim JY. Increased anaesthesia duration increases venous thromboembolism risk in plastic surgery: A 6-year analysis of over 19,000 cases using the NSQIP dataset. *J Plast Surg Hand Surg.* 2015; 49 (4): 191-197. doi: 10.3109/2000656X.2014.981267.
 144. Kano D, Hu C, Thornley CJ, Cruz CY, Soper NJ, Preston JF. Risk factors associated with venous thromboembolism in laparoscopic surgery in non-obese patients with benign disease. *Surg Endosc.* 2022; doi: 10.1007/s00464-022-09361-0.
 145. Santana DC, Emara AK, Orr MN, et al. An Update on Venous Thromboembolism Rates and Prophylaxis in Hip and Knee Arthroplasty in 2020. *Medicina (Kaunas).* 2020; 56 (9) doi: 10.3390/medicina56090416.
 146. Albayati MA, Grover SP, Saha P, Lwaleed BA, Modarai B, Smith A. Postsurgical Inflammation as a Causative Mechanism of Venous Thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 2015; 41 (6): 615-620. doi: 10.1055/s-0035-1556726.
 147. Scheres LJJ, Lijfering WM, Groenewegen NFM, et al. Hypertensive Complications of Pregnancy and Risk of Venous Thromboembolism. *Hypertension.* 2020; 75 (3): 781-787. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14280.
 148. Abdul Sultan A, West J, Stephansson O, et al. Defining venous thromboembolism and measuring its incidence using Swedish health registries: a nationwide pregnancy cohort study. *BMJ open.* 2015; 5 (11): e008864. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008864.
 149. Kourlaba G, Relakis J, Kontodimas S, Holm MV, Maniadas N. A systematic review and meta-analysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016; 132 (1): 4-10. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.06.054.
 150. Hwang HG, Lee JH, Bang SM. Incidence of Pregnancy-associated Venous Thromboembolism: Second Nationwide Study. *Thrombosis and haemostasis.* 2023; doi: 10.1055/a-2019-0607.
 151. Goulalou M, Noumegni S, de Moreuil C, et al. Venous Thromboembolism Associated with Assisted Reproductive Technology: A Systematic Review and Meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2023; 123 (3): 283-294. doi: 10.1055/s-0042-1760255.
 152. Day ISCFWT. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. *J Thromb Haemost.* 2014; 12 (10): 1580-1590. doi: 10.1111/jth.12698.
 153. Severinsen MT, Johnsen SP, Tjonneland A, Overvad K, Dethlefsen C, Kristensen SR. Body height and sex-related differences in incidence of venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *Eur J Intern Med.* 2010; 21 (4): 268-272. doi: 10.1016/j.ejim.2010.03.013.
 154. Stein PD, Kayali F, Olson RE, Milford CE. Pulmonary thromboembolism in Asians/Pacific Islanders in the United States: analysis of data from the National Hospital Discharge Survey and the United States Bureau of the Census. *Am J Med.* 2004; 116 (7): 435-42. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.11.020.155.
 155. Tagalakis V, Patenaude V, Kahn SR, Suissa S. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. *Am J Med.* 2013; 126 (9): 832 e13-21. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.02.024

ALIMENTAZIONE E PEDIATRIA

LA DIETA MEDITERRANEA NEL BAMBINO AFFETTO DA DISLIPIDEMIA PRIMITIVA

Mediterranean diet in children with primary dyslipidemia

**RAFFAELE BUGANZA^{1,2}, GIULIA MASSINI^{1,2}, NICOLÒ CAPRA³,
LUISA DE SANCTIS^{1,2}, ELISA BONINO^{1,2}, ORNELLA GUARDAMAGNA¹**

¹Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università di Torino;

²Endocrinologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino;

³Centro Cardiologico Monzino, IRCC, Milano

SUMMARY

Background: Mediterranean Diet (MD) is considered relevant in order to improve the outcome in adult patients with increased cardiovascular risk. The pediatric experience is limited to obese or allergic children, scanty experience concerns hyperlipidemic disorders. Aim of the study is to evaluate MD effects in children/adolescents with primary dyslipidemia.

Methods: Hyperlipidemic children/adolescents (n. 223, age 10.05±3.26 years) were recruited to undergo a MD program lasting six months. Secondary disorders were excluded. Participants and their parents were educated by an expert nutritionist about MD principles and to fill in dietary weekly diaries (including any food intake and related quantity) to be delivered at basal (T0) and follow-up (T1) visits, when patients underwent anthropometric measurements and blood collection. Standard kits were applied for lipid analysis. Statistical methods were performed by SAS 9.4. Signed informed consent was given by parents according to the Declaration of Helsinki, the study was approved by the Local Committee.

Results: The adherence was reached by 65% of participants. This group showed a significant dietary intake reduction of total lipids, monounsaturated and saturated fatty acids and cholesterol, while carbohydrates and fiber increased respect to basal values. The biochemical analyses in adherent patients demonstrated a significant lipid profile improvement (p<0.0001), with decrease of LDL-C (-10.81%), total cholesterol (-7.12%) and non-HDL-C (-9.17%). Non-adherent children did not show significant changes in lipid values.

Conclusion: in our experience the adherence to MD in hyperlipidemic children/adolescents is satisfactory but can be improved, requires education and awareness to reach beneficial results and improve serum lipid profile.

Key words: Mediterranean diet, child, adolescent, primary dyslipidaemia, dietary treatment.

Indirizzo per la corrispondenza

Raffaele Buganza

E-mail: raffaele.buganza@unito.it

Introduzione

L'aterosclerosi rappresenta una condizione degenerativa a carico dell'apparato cardiovascolare a lento e progressivo decorso e causa, talora, di gravi esiti sulla salute dell'adulto. La prevenzione, rilevante nel ritardarne l'evoluzione, è basata sull'identificazione precoce dei fattori di rischio noti nel soggetto e suoi familiari quali ipertensione, diabete, dislipidemia, patologie infiammatorie croniche, oltre a stili di vita scorretti (1). Tale approccio è tanto più efficace quanto più precoce l'intervento, dunque l'età pediatrica, inclusa sia la popolazione generale che quella a rischio, può trarne il miglior beneficio.

L'alimentazione è parte fondamentale dello stile di vita, costituisce il primo target di intervento a partire dall'epoca neonatale e per tutta la vita, pertanto è oggetto di numerosi studi (2). Risultati solidi riguardano l'efficacia e la superiorità della Dieta Mediterranea (DM) in prevenzione primaria e secondaria nel ridurre la prevalenza di infarto ed eventi cardiovascolari (3). Gli effetti della DM nel bambino e nell'adolescente sono stati esaminati nel prevenire o curare atopia e allergie (4), obesità (5), diabete e sindrome metabolica (6) e sporadicamente la dislipidemia (7).

In presenza di ipercolesterolemia, associata o meno ad ipertrigliceridemia, le linee guida indicano l'efficacia di un programma nutrizionale basato sull'apporto normocalorico (adeguato all'età e al sesso del soggetto), fornito in percentuale pari al 55-60% da carboidrati, 27-30% da lipidi e 15-18% da proteine (8). In soggetti a rischio cardiovascolare, poiché affetti da ipercolesterolemia familiare (FH), interventi dietetici indirizzati a modificare l'apporto di grassi della dieta (9), proteine (10) o contenuto di fibra (11) sono tuttora oggetto di discussione, mentre emerge l'importanza di un'alimen-

tazione complessivamente sana piuttosto che quella dei singoli nutrienti (12, 13).

Scopo dello studio è l'analisi dell'aderenza alla DM in una popolazione pediatrica affetta da dislipidemia primitiva.

Materiali e Metodi

Disegno di studio

Studio retrospettivo relativo a soggetti affetti da iperlipemia primitiva seguiti presso l'ambulatorio dislipidemie dell'Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino nel periodo 2016-2019.

Sono stati arruolati bambini e adolescenti affetti da ipercolesterolemia familiare e iperlipemia poligenica selezionati dal database con i criteri sotto elencati. I soggetti hanno effettuato 2 visite al tempo basale (T0) e al follow-up dopo 6 mesi (T1). In tali occasioni sono stati sottoposti a controllo clinico, auxologico, prelievo ematico per il dosaggio del profilo lipidico e valutazione nutrizionale. Gli stessi pazienti erano già stati indirizzati a dietoterapia CHILD I o CHILD II (corrispondente ai criteri STEP I e STEP II per l'adulto) al tempo della diagnosi, pertanto in corso al tempo basale del presente studio (8, 14). Il profilo lipidico comprendente il dosaggio di CT, HDL-C, TG è stato dosato dopo 12 ore di digiuno con utilizzo di kit Roche (Analizzatore modulare automatico P3-Roche). LDL-C è stato calcolato con la formula di Friedewald ($TC-[HDL-C]-TG/5$) (15) così come quello di non-HDL-C per differenza ($TC-[HDL-C]$). I partecipanti sono stati classificati al gruppo Aderenti o Non Aderenti sulla base della partecipazione a entrambe le visite, aver seguito le indicazioni fornite e redatto il diario nutrizionale come indicato al paragrafo Dieta. La responsività alla DM, quale parametro di riduzione di LDL-C e/o non-HDL-C, è stato affrontato in precedente studio (16).

Lo studio è stato condotto in accordo alle dichiarazioni di Helsinki e approvato dal Comitato Etico locale. Genitori e partecipanti hanno ricevuto e firmato il consenso informato cui hanno aderito.

Partecipanti

I soggetti inclusi nello studio, n. 223, presentavano un'età media di $10,05 \pm 3,26$ anni, comprendevano n. 61 casi di FH (27%) e n. 162 di iperlipemia poligenica (73%), *Figura 1*. Tali soggetti, emersi dallo

screening selettivo familiare per le dislipidemie primitive, si presentavano clinicamente asintomatici al T0. Il difetto lipoproteico veniva identificato anche attraverso la ricostruzione dell'albero genealogico esteso alle 3 generazioni. La diagnosi di FH era basata sui seguenti criteri: LDL-C $\geq 95^\circ$ percentile (adattato a sesso ed età), ipercolesterolemia trasmessa in modo dominante, storia di eventi cardiovascolari precoci nei genitori o nonni e presenza di mutazioni nel gene del recettore LDL (17). La diagnosi di iperlipemia poligenica era basata sull'incremento di CT $\geq 90^\circ$ percentile, associata o meno a TG (sesso età specifici) e in assenza di criteri per l'inclusione nel gruppo FH. I criteri di esclusione dallo studio comprendevano le forme secondarie di dislipidemia (disordini epatici, renali, endocrinologici, malattie immunoproliferative ed ematologiche, diabete e obesità, farmaci) e l'assunzione di fitosteroli o ipolipemizzanti negli ultimi 3 mesi precedenti la randomizzazione.

Dieta

Nel corso della prima visita i partecipanti e i loro familiari venivano informati del programma e ricevevano l'istruzione dietetica coerente con i principi della dieta mediterranea da parte della nutrizionista che già in precedenza li seguiva. Tali indicazioni comprendevano il consumo di: cereali (da farine preferibilmente integrali o solo parzialmente raffinate), frutta e vegetali (3-4 porzioni die e di colore diverso), yogurt e latticini freschi (2 porzioni die), olio extravergine di oliva (3-4 cucchiaini die), noci o mandorle o nocciole (20-30 gr/die in base al peso) legumi, pesce (2-3 porzioni a settimana), uova (1-2 a settimana), carne (bianche 1-2 a settimana, carne rossa massimo 1 settimana), dolci (1 a settimana). Esclusi cibi processati, margarina, bevande dolcificate e snack in generale. Inoltre

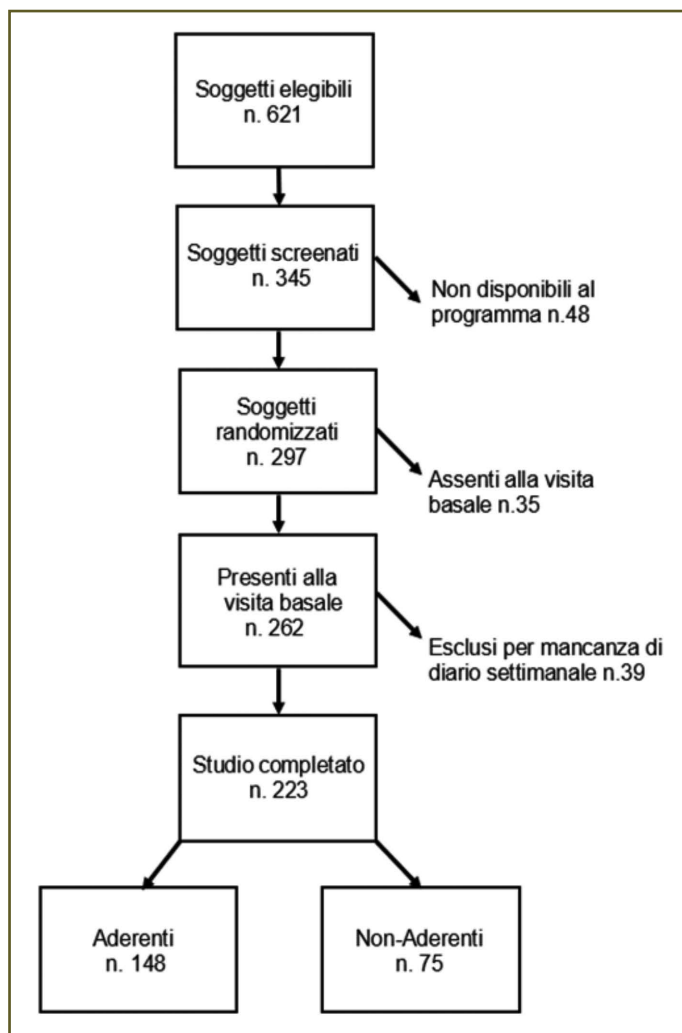


Figura 1 - Partecipanti allo studio.

era indicata l'osservanza dei 3 pasti principali quali colazione, pranzo e cena evitando fuoripasto.

In occasione delle visite (T0 e T1), e al controllo nutrizionale dopo 3 mesi, veniva consegnato un modulo da compilare relativamente all'alimentazione seguita nella settimana precedente il controllo clinico e biochimico. Tale modulo includeva i 7 giorni e 12 classi di alimenti (quali sopra elencati); per ogni alimento veniva richiesto di indicare i quantitativi assunti giornalmente e di indicarli in peso, cucchiaio/ino o tazza a seconda dell'alimento. Alla voce "altro cibo" si faceva riferimento a quanto eventualmente assunto, anche occasionalmente, benché sconsigliato. Al fine di dare giusta informazione e ottenere risultati affidabili veniva presentato un libretto relativo a porzioni di cibo (il dietometro Accu-Chek; Roche, 2014; <http://www.gdm1.org/eventi/dietometro-Accu-Chek.pdf>). Tale modulo completato e riconsegnato dalla famiglia veniva utilizzato per verificare qualità e frequenza dei cibi somministrati (valutazione qualitativa) e procedere al calcolo dei macronutrienti in grammi e percentuale calorica (valutazione quantitativa) con impiego dei database INRAN e BDA (18, 19). I diari alimentari settimanali relativi ai tempi T0 e T1 sono stati paragonati a conclusione dello studio.

Statistica

Le variabili continue distribuite in modo normale sono state espresse come $\text{media} \pm \text{deviazione standard}$ mentre quelle non normali come mediana (1° - 3° quartile). Il t-test o il test Kruskal Wallis sono stati impiegati per confrontare le variabili continue tra i due gruppi di partecipanti: Aderenti e non-Aderenti. Mentre il t-test per dati appaiati o il Wilcoxon signed-rank test sono stati utilizzati per valutare differenze tra le due misurazioni entro ciascun

gruppo. Il t-test del chi-quadrato o il test esatto di Fisher sono stati eseguiti per le analisi che coinvolgevano variabili categoriche. Infine l'analisi della covarianza (ANCOVA) è stata utilizzata per aggiustare le differenze tra i due gruppi al netto di età e genere. Un valore di $p < 0,05$ è stato ritenuto significativo. Le analisi sono state effettuate con impiego di SAS, versione 9,4 (SAS Institute, Cary, NC).

Risultati

Le caratteristiche basali inerenti il profilo lipidico e quello nutrizionale dei soggetti inclusi nello studio sono presentati in *Tabella 1*. Tra i 223 soggetti che hanno completato lo studio, 148 (65%) sono risultati Aderenti alle indicazioni fornite loro a differenza dei restanti 75 (35%) soggetti Non Aderenti. Tale classificazione è stata possibile dalla verifica delle variazioni osservate all'analisi del diario alimentare T0 e T1 effettuate al controllo clinico finale (T1). I livelli sierici basali di CT, LDL-C, non-HDL-C, HDL-C e TG non differivano in modo significativo tra i due gruppi, mentre si osservava un BMI maggiore nei Non Aderenti ($p=0,038$). Riguardo all'assunzione di nutrienti, l'unica differenza significativa ($p=0,049$) riguardava l'assunzione di fibra, superiore nel gruppo Aderenti.

Il confronto tra i livelli di lipidi sierici al tempo T0 e T1 dimostra il calo di CT (224,5 vs 208,0 mg/dl), LDL-C (148,0 vs 132,0 mg/dl) e non-HDL-C (163,5 vs 148,0 mg/dl) rispettivamente del 7,12%, 10,81%, 9,17% nel gruppo Aderenti. Tali variazioni sono risultate statisticamente significative ($p < 0,0001$). Nel gruppo Non Aderenti, a parte una riduzione di CT ai limiti della significatività ($p=0,051$), non si sono riscontrati cambiamenti significativi nei livelli sierici di lipidi.

Allo stesso tempo nel gruppo di Ade-

Tabella 1 - Caratteristiche del profilo lipidico e nutrizionali dei partecipanti allo studio.

Variabile	Misura	Partecipanti (N. 223)	Non-aderenti (N. 75)	Aderenti (N. 148)	p-value
Età	anni	10,05±3,26	10,61±3,57	9,76±3,07	00647
Genere (M)	-	101 (4529%)	33 (4400%)	68 (4595%)	07827
BMI	kg/m ²	1884 (1626; 2205)	2019 (1633; 238)	1854(1626;2106)	00381*
CT	mg/dl	220 (202; 251)	217 (195; 247)	2245 (2035; 252)	02085
HDL-C	mg/dl	58 (49; 68)	58 (48; 66)	58 (50; 695)	02522
LDL-C	mg/dl	145 (124; 174)	140 (119; 171)	148 (1275; 1745)	01526
TG	mg/dl	69 (55; 104)	76 (57; 121)	68 (55; 955)	01066
NON-HDL-C	mg/dl	159 (141; 189)	157 (139; 184)	1635 (142; 1915)	04951
Lipidi totali	E%/die	3406±501	3464±509	3377±496	02240
Colesterolo	mg/die	137 7(10777; 17431)	13 2(1072; 1741)	1397 (10856; 17464)	04938
PUFA	E%/die	33 (29; 381)	325 (284; 384)	33 (294; 381)	07104
MUFA	E%/die	1636±345	1641±355	1633±341	08688
SFA	E%/die	1015 (844; 1163)	10 (844; 117)	1015 (843; 1162)	08493
Fibra	g/die	996±358	930±356	1029±355	00498*
CHO	E%/die	5005±582	4967±581	5024±584	04929
Kcal	Kcal/die	1258 (1072; 1441)	1218 (1068; 1441)	12675 (10775; 1440)	06780
Proteine	E%/die	1583±265	1563±282	1593±257	04190

M, maschi; BMI, indice di massa corporea; CT, colesterolo totale; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; TG, trigliceridi; PUFA, acidi grassi polinsaturi; MUFA, acidi grassi monoinsaturi; SFA, acidi grassi saturi; CHO, carboidrati; kcal, kilocalorie; p-value: differenze tra gruppi; E%/die, percentuale giornaliera di calorie introdotte; *, significatività statistica p-value <0,05.

renti la variazione di assunzione dei macro-nutrienti è risultata significativa e riguardava il calo di lipidi totali (T0 33,7% Kcal vs T1 31,02% kcal; p<,0001), colesterolo (T0 139,7 mg/die vs T1 120,2 mg/die; p=,0011), acidi grassi monoinsaturi (T0 16,33 E%/die vs 15,42 E%/die; p=0,0078), acidi grassi saturi (T0 10,15% Kcal vs T1 8,53% Kcal, p<,0001). Evidente inoltre l'incremento della quota di carboidrati (T0 50,24 % Kcal vs T1 53,29% Kcal; p<,0001) e fibra (10,29 g/die vs 12,24 g/die; p<,0001), *Tabella 2*.

Soggetti appartenenti al gruppo Non Aderenti hanno altresì presentato variazioni nutrizionali significative ma sfavorevoli in quanto sono aumentati lipidi totali (34,64 vs 38,77% Kcal, p<,0001), acidi grassi polinsaturi (T0 3,25% kcal vs T1 3,7% Kcal, p=0,0024), acidi grassi monoinsaturi (T0

16,41% kcal vs T1 19,05% Kcal, p<,0001) e acidi grassi saturi (T0 10% kcal vs T1 11,8% Kcal, p<,0001), mentre i carboidrati si sono ridotti (49,67% kcal vs 45,09% Kcal, p<,0001).

In sintesi il paragone tra i due gruppi, Aderenti e Non Aderenti, evidenzia una differenza significativa che riguarda in particolare lipidi totali, colesterolo, acidi grassi monoinsaturi e saturi, carboidrati e fibra, *Tabella 2*. Nessuna differenza significativa è stata osservata paragonando i due sottogruppi che includevano soggetti FH e iperlipemia poligenica (dati non presentati).

La riduzione di LDL-C e/o non-HDL-C è stata osservata in 156/223 soggetti (70%) comprendenti n. 45 FH (29%) e n. 111 dislipidemie poligeniche (71%) tra cui 8 soggetti appartenenti al gruppo di Non Aderenti, *Figura 2*.

Tabella 2 - Variazioni del profilo lipidico e nutrienti nei gruppi Aderenti e non-Aderenti alla dieta mediterranea in condizioni basali (T₀) e dopo sei mesi (T₁).

Variabile	Misura	Non aderenti (n. 75)			Aderenti (n. 148)			Δ p-value
		T ₀	T ₁	p-value (T ₁ -T ₀)	T ₀	T ₁	p-value (T ₁ -T ₀)	
Età ± ds	anni	10,61±3,57	11,26±3,8	-	9,76±3,07	10,34±3,12	-	-
BMI	kg/m ²	20,19 (16,33; 23,8)	20,41 (16,23; 23,49)	0,0186*	18,54 (16,26; 21,06)	18,26 (16,19; 21,04)	0,3603	0,0065*
CT	mg/dl	217 (195; 247)	212 (193; 241)	0,0508	224,5 (203,5; 252)	208 (182;234)	<,0001**	0,0027*
HDL-C	mg/dl	58 (48; 66)	55 (47; 63)	0,3554	58 (50; 69,5)	55,5 (48; 65)	0,0003*	0,7
LDL-C	mg/dl	140 (119; 171)	133 (117; 163)	0,1584	148 (127,5; 174,5)	132 (111,5; 160,5)	<,0001**	0,0006*
TG	mg/dl	76 (57; 121)	81 (60; 105)	0,3124	68 (55; 95,5)	71 (53; 94,5)	0,7408	0,4108
Non-HDL-C	mg/dl	157 (139; 184)	149 (135; 188)	0,0682	163,5 (142; 191,5)	148 (126; 180,5)	<,0001**	0,0014*
Lipidi totali	E%/die	34,64±5,09	38,77±4,9	<,0001**	33,77±4,96	31,02±3,65	<,0001**	<,0001*
Colesterolo	mg/die	132 (107,2; 174,1)	138 (115,93; 174,14)	0,2736	139,7 (108,56; 174,64)	120,21 (97,65; 159,5)	0,0011*	0,0077*
PUFA	E%/die	3,25 (2,84; 3,84)	3,7 (3,26; 4,5)	0,0024*	3,3 (2,94; 3,81)	3,23 (2,84; 3,7)	0,4399	0,0601
MUFA	E%/die	16,41±3,55	19,05±4,32	<,0001**	16,33±3,41	15,42±2,82	0,0078*	<,0001**
SFA	E%/die	10 (8,44; 11,7)	11,8 (10,5; 13,3)	<,0001**	10,15 (8,43; 11,62)	8,53 (7,25; 9,74)	<,0001**	<,0001**
Fibra	E%/die	9,30±3,56	8,98±3,24	0,4565	10,29±3,55	12,24±3,76	<,0001**	<,0001**
CHO	E%/die	49,67±5,81	45,09±5,45	<,0001**	50,24±5,84	53,29±4,35	<,0001**	<,0001**
Kcal	Kcal/die	1218 (1068; 1441)	1176 (1041; 1357)	0,0946	1267,5 (1077,5; 1440)	1269,5 (1097; 1408,8)	0,7474	0,0831
Proteine	E%/die	15,63±2,82	16,16±2,51	0,1838	15,93±2,57	15,67±2,29	0,2268	0,0582

BMI, indice di massa corporea; CT, colesterolo totale; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; TG, trigliceridi; PUFA, acidi grassi polinsaturi; MUFA, acidi grassi monoinsaturi; SFA, acidi grassi saturi; CHO, carboidrati; kcal, kilocalorie; p-value (T₁-T₀): differenze entro gruppi; E%/die, percentuale giornaliera di calorie introdotte; *, significatività statistica p-value <0,05; **, significatività statistica p-value <0,0001; Δ p-value: confronto della variazione T₁-T₀ tra i gruppi aggiustato per età e genere.

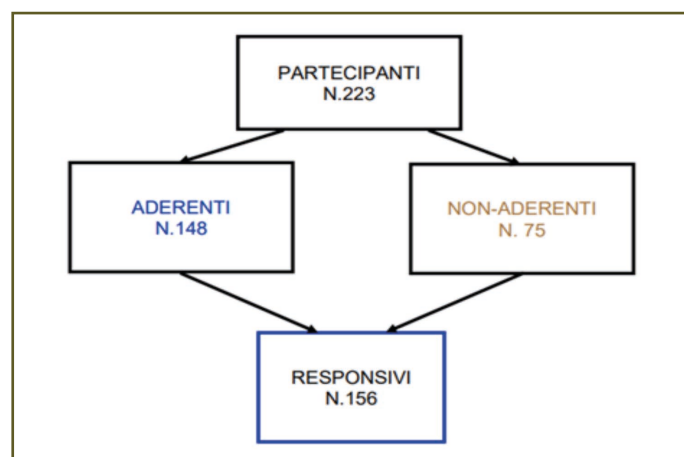


Figura 2 - Distribuzione dei partecipanti in relazione all'aderenza alla dieta mediterranea (Aderenti vs non Aderenti) e alla riduzione dei livelli di colesterolo LDL. 8 casi sono risultati Responsivi tra gli appartenenti al gruppo non aderenti. I dati responsivi si riferiscono al lavoro: Massini G, 2022; Ref 16 attuale.

Discussione

Il presente studio rappresenta il primo intervento indirizzato a verificare l'aderenza alla dieta mediterranea nella popolazione pediatrica italiana affetta da dislipidemia primitiva. Dati relativi alla responsabilità al trattamento DM sono stati riferiti in un precedente lavoro (16).

La corretta alimentazione, quale componente dello stile di vita, rappresenta per l'intera popolazione un mezzo di salute e la dieta costituisce il primo trattamento utile a migliorare il profilo lipidico in soggetti che, per familiarità, presentano un rischio cardiovascolare aumentato. L'applicazione di misure alimentari adeguate è importante sempre ma assume un significato rilevante in bambini e adolescenti, età in cui si consolidano abitudini corrette (20).

Nella coorte esaminata dal presente studio l'aderenza alle indicazioni nutrizionali ha riguardato il 65% dei soggetti arruolati. Questo dato è da considerare soddisfacente considerando che studi epidemiologici hanno spesso sottolineato la scarsa compliance in età pediatrica e adolescenziale rispetto alle indicazioni della DM. I risultati nei diversi studi osservazionali e di intervento condotti in paesi di tutto il mondo sono molto differenti e difficilmente confrontabili anche ragioni metodologiche, dato l'impiego di punteggi differenti di valutazione attribuiti al consumo dei cibi di diversa qualità (21). Gli score più comunemente impiegati in pediatria sono il KIDMED-Questionnaire (Q) e il KIDMED-FOOD Frequency Questionnaire (FFQ) ove il questionario che il partecipante è invitato a compilare include 16 alimenti e distingue tra alta, media e bassa aderenza per punteggi >8, 4-7 e 0-3, rispettivamente. Il food frequency-based Mediterranean Diet Score (fMDS) distingue il punteggio inferiore o superiore a 3 in base al consumo di 6

gruppi di alimenti e assegna +1 punto ove il consumo sia adeguato e -1 punto ove il consumo non sia adeguato (22). Il Mediterranean Diet Score (MDS), meno applicato, è diversamente adattato dallo score originario, applicato all'adulto (21).

L'osservazione della situazione Italiana, basata sul KIDMED score, fornisce dati variabili sebbene l'adesione completa non superi mai il 20% dei casi. Al nord, in Piemonte, in un'indagine condotta nelle scuole su 669 bambini e adolescenti, l'aderenza alta e media era del 19,6% e 63,7% rispettivamente, peggiore nei più giovani (23). Gli esiti descritti in Friuli Venezia Giulia e Liguria su 1.740 bambini (8-9 anni di età) riferiscono un'aderenza del 5%, massima del 6% (24). Adolescenti toscani (età media 16,8 anni) aderivano nel 16,5% in modo completo, mediamente nel 60,5% mentre il restante 23% non seguiva le indicazioni (25). Al Sud Italia, in Sicilia su 1.136 adolescenti l'aderenza era alta nell'11,8% dei casi e quella intermedia nel 70% (26); nel Salento, in bambini di 6-8 anni, i risultati erano del 13,5% per l'adesione alta, 46% per quella media (27). L'unico studio che applicava MDS, confrontando i dati di adolescenti in Veneto e Puglia, forniva il risultato medio del 14% di alta aderenza e 38% di scarsa aderenza con dati migliori in Puglia (28).

Considerazione meritano i dati europei che evidenziano i peggiori risultati in Grecia ove è segnalata l'aderenza del 20% su 1305 bambini e adolescenti (29), dato confermato in altro studio più recente su 525 adolescenti (30). Migliori i dati KIDMED score relativi a 3.850 bambini spagnoli ove l'aderenza massima raggiunge il 52% ma con forte variabilità nelle diverse regioni e risultati nettamente inferiori nella Spagna del nord (31). Dall'analisi comparata di 18 studi e 24.067 soggetti condotti in Grecia, Italia, Spagna, Turchia, Cipro e Cile emerge che solo il 10% della popolazione di bam-

bini, adolescenti e giovani adulti (età <25 anni) aderisce alla DM in modo completo mentre il 21% non aderisce (32).

Lo studio IDEFICS, condotto in 8 paesi europei nel 2007-2008 (Svezia, Italia, Germania, Spagna, Estonia, Belgio, Cipro, Ungheria) evidenzia la migliore aderenza in Svezia (56.7%), seguita da quella Italiana (37,5%) e la minima a Cipro (24%) (22).

La casistica descritta infine da Rosi su oltre 150 casi distribuiti nei continenti USA, Oceania ed Europa riferisce un'aderenza elevata dell'8,3-42%, media 28-68,6% e bassa 12,3-62,8% (33) a confermare la notevole differenza anche tra diverse popolazioni.

Quanto emerge chiaramente da tali indagini è la correlazione tra il più elevato stato socio-economico e culturale, conoscenza e consapevolezza della DM e la minore sedentarietà con la maggiore aderenza alla DM. A tal proposito è da sottolineare la migliore compliance osservata in popolazioni di paesi che hanno tradizioni alimentari ben differenti da quella mediterranea, come la Svezia, a differenza dei paesi mediterranei, Cipro e Grecia in particolare, ove tradizione alimentare e disponibilità di cibo dovrebbero favorirne il consumo.

Nel presente studio la valutazione dell'aderenza è solo parzialmente paragonabile a quanto sopra riferito non avendo applicato gli score. La disponibilità del dettagliato diario settimanale, incluso il calcolo in grammi e kcal dei nutrienti introdotti, ed effettuata in più occasioni, la discussione dello stesso in presenza dei genitori ai tempi basale e al follow-up, sono elementi che forniscono affidabilità di risultato.

Questo metodo, impegnativo per le famiglie non solo per le variazioni richieste dell'alimentazione ma anche per il loro computo, può in parte giustificare i limiti dell'adesione osservata, potenzialmente migliorabile. In merito a ciò va segnalato che in 8 casi si è verificato una riduzione

dei parametri del profilo lipidico pur in contrasto con quanto riferito nel diario alimentare, a indicare che le indicazioni fornite sono state recepite oltre quanto rilevato e presentato.

È da sottolineare, inoltre, che la misurazione dei macronutrienti ha consentito di ottenere una verifica accurata oltretutto qualitativa anche quantitativa che ha permesso di associare aderenza ad efficacia.

I risultati del profilo lipidico osservati in questo studio indicano l'effetto favorevole dell'intervento della DM nei soggetti Aderenti al programma dietetico, come dimostrato dalla riduzione dei livelli sierici medi di CT, LDL-C e non-HDL-C rispetto ai non Aderenti. Tale risultato concorda con quello ottenuto in uno studio ove l'adesione alla DM, protratta per 12 mesi, ha favorito la riduzione del 10% di LDL-C in soggetti ipercolesterolemici, non riferiti a disordine primitivo (7). Viceversa l'osservazione di 31 soggetti in Grecia, indicati genericamente come ipercolesterolemici, cui veniva applicato il KIDMED index, non migliorava il profilo lipidico (34).

LDL-C rappresenta il principale target terapeutico ad oggi riconosciuto e condiviso dalle linee guida internazionali (8) e il decremento di acidi grassi saturi risulta più frequentemente correlato a LDL-C (35, 36). Nello studio riferito all'attuale casistica in cui è stata effettuata l'analisi della responsività dei soggetti pediatrici, gli acidi grassi saturi sono confermati correlati e predittivi di LDL-C nella popolazione pediatrica affetta da disordine lipoproteico primitivo e responsivi alla dieta mediterranea (16). Il calo di questi parametri avviene in relazione alla riduzione di assunzione di lipidi totali, acidi grassi saturi e di colesterolo, oltre all'aumentata assunzione di fibra e carboidrati dopo sei mesi di introduzione della dieta Mediterranea.

In conclusione l'attuale studio dimostra

che l'aderenza alla dieta mediterranea nei bambini e adolescenti affetti da dislipidemia primitiva è buona ma richiede una stretta osservazione e sostegno da parte di centri di cura per favorirne la compliance. I soggetti che seguono le indicazioni, considerati dunque Aderenti al programma alimentare, per un periodo di almeno 6 mesi mostrano calo della quota dietetica di lipidi totali e saturi, incremento di carboi-

drati totali e fibra e miglioramento del profilo lipidico. Va tuttavia segnalato che benché la dieta sia uno strumento importante nel trattamento dei disordini primitivi del metabolismo lipoproteico, FH in particolare, è spesso necessario associare la somministrazione di steroli e/o farmaci ipolipemizzanti per raggiungere l'obiettivo terapeutico (37), dato critico da considerare con attenzione.

RIASSUNTO

Razionale: La dieta mediterranea (DM) è utile ai fini della prognosi clinica in pazienti adulti con rischio cardiovascolare aumentato. L'esperienza in età pediatrica è limitata a soggetti obesi o allergici e solo sporadici studi sono stati indirizzati alla dislipidemia. Scopo dello studio è valutare l'effetto della DM in bambini/adolescenti con dislipidemia primitiva.

Metodi: Bambini/adolescenti iperlipidemici (n. 223, età 10,05±3,26 anni) sono stati reclutati per partecipare a un programma di DM di 6 mesi. Sono state escluse dislipidemie secondarie. I partecipanti e i loro genitori sono stati educati ai principi della DM e alla compilazione di un diario alimentare settimanale da consegnare in occasione delle visite, nelle quali veniva effettuato il controllo clinico-auxologico e il prelievo ematico per il dosaggio dei lipidi. L'analisi statistica è stata effettuata con SAS 9.4. Lo studio è stato svolto in accordo con la dichiarazione di Helsinki, approvato dal Comitato etico locale ed è stato ottenuto il consenso di genitori e partecipanti.

Risultati: Il 65% dei partecipanti è risultato aderente. Questo gruppo ha mostrato risultati significativi sulla riduzione dell'assunzione di lipidi totali, acidi grassi monoinsaturi e saturi, colesterolo e incremento di carboidrati e fibra, rispetto al controllo basale. Il profilo lipidico degli aderenti è significativamente migliorato ($p < 0,0001$) riguardo LDL-C (-10,81%), colesterolo totale (-7,12%) e non-HDL-C (-9,17%). I non aderenti non hanno mostrato modificazioni significative del profilo lipidico.

Conclusioni: l'aderenza alla DM in bambini e adolescenti con iperlipemia primitiva è risultata soddisfacente, seppur migliorabile e richiede formazione e consapevolezza per ottenere risultati favorevoli con miglioramento del profilo lipidico.

Parole Chiave: *Dieta mediterranea, bambino, adolescente, dislipidemia primitiva, trattamento dietetico.*

Bibliografia

1. Ezzati M, Riboli E. Behavioral and Dietary Risk Factors for Noncommunicable Disease. *N Engl J Med.* 2013; 369 (10): 954-64.
2. Daniels SR. Diet and Primordial Prevention of Cardiovascular Disease in Children and Adolescents. *Circulation.* 2007; 116 (9): 973-4.
3. Rees K, Takeda A, Martín N, et al. Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 3 (3): CD009825.
4. Castro-Rodriguez JA, Garcia-Marcos L. What Are the Effects of a Mediterranean Diet on Allergies and Asthma in Children? *Front Pediatr.* 2017; 5: 72.
5. Mistretta A, Marventano S, Antoci M, et al. Mediterranean diet adherence and body composition among Southern Italian adolescents. *Obes Res Clin Pract.* 2017; 11 (2): 215-26.
6. Seral-Cortes M, Larruy-García A, De Miguel-Etayo P, et al. Mediterranean Diet and Genetic Determinants of Obesity and Metabolic Syndrome in European Children and Adolescents. *Genes (Basel).* 2022; 13 (3): 420.
7. Giannini C, D'Adamo E, et al. Influence of the Mediterranean diet on carotid intima-media thickness in hypercholesterolaemic children:

- a 12-month intervention study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 24 (1): 2014; 75-82.
8. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: Summary report. *Pediatrics.* 2011; 128 (Suppl. 5): S213-S256.
 9. Griffin BA, Mensink RP, Lovegrove JA. Does variation in serum LDL-cholesterol response to dietary fatty acids help explain the controversy over fat quality and cardiovascular disease risk? *Atherosclerosis.* 2021; 328: 108-13.
 10. Helk O, Widhalm K. Effects of a low-fat dietary regimen enriched with soy in children affected with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Clin Nutr ESPEN.* 2020; 36: 150-6.
 11. Barkas F, Nomikos T, Liberopoulos E, Panagiotakos D. Diet and cardiovascular disease risk among individuals with familial hypercholesterolemia: Systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2020; 12 (8): 2436.
 12. Rodríguez-Borjabad C, Narveud I, Christensen JJ, et al. Dietary intake and lipid levels in Norwegian and Spanish children with familial hypercholesterolemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021; 31: 1299-307.
 13. Cicero AFG, Fogacci F, Giovannini M, et al. Effect of quantitative and qualitative diet prescription on children behavior after diagnosis of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Journal of Cardiology.* 2019; 293: 193-6.
 14. 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 in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001; 285 (19): 2486-97.
 15. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972; 18 (6): 499e502.
 16. Massini G, Capra N, Buganza R, Nyffenegger A, de Sanctis L, Guardamagna O. Mediterranean Dietary Treatment in Hyperlipidemic Children: Should It Be an Option? *Nutrients.* 2022; 14 (7): 1344.
 17. Nordestgaard BG, Langlois MR, Langsted A, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: Consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Atherosclerosis.* 2020; 294: 46-61.
 18. Marletta L, Carnovale E editors. *Tabelle di composizione degli alimenti, Aggiornamento. 2000; 2nd edition.* EDRA, Milan, 2001.
 19. Banca Dati di Composizione degli Alimenti per Studi Epidemiologici in Italia (BDA). Disponibile sul sito: <http://www.bda-ieo.it/>
 20. Molven K, Retterstol LF, Andersen MB, et al. Children and young adults with familial hypercholesterolaemia (FH) have healthier food choices particularly with respect to dietary fat sources compared with non-FH children. *J Nutr Sci.* 2013; 2: e32.
 21. Iaccarino Idelson P, Scalfi L, Valerio G. Adherence to the Mediterranean Diet in children and adolescents: A systematic review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017; 27 (4): 283-99.
 22. Tognon G, Moreno LA, Mouratidou T, et al. For the IDEFICS consortium. Adherence to a Mediterranean-like dietary pattern in children from eight European countries. The IDEFICS study. *Int J Obes.* 2014; 38 (Suppl. 2): S108e14.
 23. Archero F, Ricotti R, Solito A, et al. Adherence to the Mediterranean Diet among School Children and Adolescents Living in Northern Italy and Unhealthy Food Behaviors Associated to Overweight. *Nutrients.* 2018; 18; 10 (9): 1322.
 24. Roccaldo R, Censi L, D'Addezio L, et al. For the ZOOM8 Study group. Adherence to the Mediterranean diet in Italian school children (The ZOOM8 Study). *Int J Food Sci Nutr.* 2014; 65: 621e8.
 25. Santomauro F, Lorini C, Tanini T et al. Adherence to Mediterranean diet in a sample of Tuscan adolescents. *Nutrition.* 2014; 30: 1379e83.
 26. Grosso G, Marventano S, Buscemi S, et al. Factors associated with Adherence to the Mediterranean Diet among Adolescents Living in Sicily, Southern Italy. *Nutrients.* 2013; 5: 4908e23.
 27. Grassi T, Bagordo F, Panico A, et al. Adherence to Mediterranean diet of children living in small Southern Italian villages. *Int J Food Sci Nutr.* 2020; 71 (4): 490-9.
 28. Noale M, Nardi M, Limongi F, et al. For the Mediterranean Diet Foundation Study Group. Adolescents in southern regions of Italy adhere to the Mediterranean diet more than those in the northern regions. *Nutr Res.* 2014; 34: 771e9.
 29. Kontogianni MD, Vidra N, Farmaki AE, et al. Adherence rates to the Mediterranean diet are low in a representative sample of Greek children and adolescents. *J Nutr.* 2008; 138: 1951e6.
 30. Papadaki S, Mavrikaki E. Greek adolescents and the Mediterranean diet: factors affecting quality and adherence. *Nutrition.* 2015; 345e9.
 31. Serra-Majem L, Ribas L, Ngo J, et al. Food, youth and the Mediterranean diet in Spain. *Develop-*

- ment of KIDMED, mediterranean diet quality index in children and adolescents. *Public Health Nutr.* 2004; 7: 931e5.
32. García Cabrera S, Herrera Fernández N, Rodríguez Hernández C, et al. KIDMED test; prevalence of low adherence to the Mediterranean Diet in children and young; a systematic review. *Nutrición Hospitalaria.* 2015; 32 (6): 2390-9.
 33. Rosi A, Paoletta G, Biasini B, Scazzina F. SINU Working Group on Nutritional Surveillance in Adolescents. Dietary habits of adolescents living in North America, Europe or Oceania: A review on fruit, vegetable and legume consumption, sodium intake, and adherence to the Mediterranean Diet. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2019; 29 (6): 544-60.
 34. Lampropoulou M, Chaini M, Rigopoulos N, et al. Association between Serum Lipid Levels in Greek Children with Dyslipidemia and Mediterranean Diet Adherence, Dietary Habits, Lifestyle and Family Socioeconomic Factors. *Nutrients.* 2020; 12 (6): 1600.
 35. Hooper L, Martin N, Jimoh OF, et al. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 8 (8): CD011737.
 36. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 290:140-205, 2019. Erratum in: *Atherosclerosis* 292:160-162, 2020. Erratum in: *Atherosclerosis.* 2020; 294: 80-2.
 37. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.* 2020; 41: 111-88.

NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI

AMERICAN HEART ASSOCIATION 2022

MANUELA CASULA

SEFAP - Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva,
Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

Nel mese di novembre 2022, si è tenuto a Chicago (Illinois) il meeting annuale dell'American Heart Association (AHA).

Una combinazione di quattro farmaci abbassa la pressione in un solo passaggio: QUARTET-USA

Un nuovo studio suggerisce che l'uso di un prodotto antipertensivo combinato contenente quattro dosi di quattro farmaci diversi potrebbe essere una strategia efficace per portare i pazienti con ipertensione lieve o moderata a valori pressori target in un unico step. Lo studio, QUARTET-USA, si basa su uno studio precedente, QUARTET, condotto in Australia su quasi 600 pazienti, che per primo ha mostrato i benefici di questo approccio. Nel nuovo studio statunitense, più piccolo di quello australiano (62 pazienti), la combinazione di candesartan, amlodipina, indapamide e bisoprololo ha portato a un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa di -4,8/-4,9 mm Hg dal

basale a 12 settimane rispetto alla monoterapia con candesartan a dose standard. Le differenze nella pressione arteriosa sistolica non erano statisticamente significative, probabilmente a causa della potenza limitata legata alla dimensione del campione. Gli eventi avversi sono stati più comuni nel gruppo di intervento con quattro farmaci, ma il tasso di interruzione è stato più alto nel gruppo di confronto. Nessun evento avverso grave è stato ritenuto correlato al farmaco in studio.

Olpasiran consente di raggiungere un'ampia riduzione della Lp(a) con una somministrazione ogni 12 settimane: il trial DOSE OCEAN(a)

Il trattamento con olpasiran, un piccolo RNA interferente (siRNA) che ha come bersaglio la sintesi della lipoproteina (a), ha portato a una riduzione profonda e sostenuta della concentrazione di Lp(a) quando somministrato ogni 12 settimane in un nuovo studio di fase 2. Lo studio OCEAN(a)-DOSE ha dimostrato che dosi di 75 mg o più di olpasiran ogni 12 settimane portano a riduzioni superiori al 95% dei

Indirizzo per la corrispondenza

Manuela Casula
SEFAP, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano
Via Balzaretti, 9 - 20133 Milano
E-mail: manuela.casula@unimi.it

livelli di Lp(a) in 281 soggetti con elevati livelli sierici di Lp(a) al basale (70 mg/dL o più) e una storia di malattia cardiovascolare aterosclerotica.

In termini di sicurezza, l'incidenza complessiva degli eventi avversi è stata simile a quella del placebo; gli eventi avversi più comuni correlati a oltasiran sono stati le reazioni al sito di iniezione, soprattutto il dolore, che però sono state descritte come di gravità lieve e si sono risolte senza trattamento.

Questi risultati gettano le basi per la sperimentazione di fase 3.

C'è grande entusiasmo per gli approcci che considerano Lp(a) come bersaglio terapeutico. Numerose prove dimostrano che la Lp(a) svolge un ruolo causale nella malattia coronarica, ma non esiste ad oggi una terapia approvata per ridurre questa lipoproteina. Per gli individui con livelli elevati, è urgente sviluppare terapie che possano essere di beneficio.

Un altro farmaco mirato alla Lp(a), pelacarsen, ha recentemente iniziato la fase 3 di sperimentazione. Pelacarsen, un oligonucleoside antisense, viene somministrato una volta ogni 4 settimane. I dati dello studio di fase 2 suggeriscono che è in grado di ottenere riduzioni della Lp(a) di circa il 70%-80%.

Nonostante i risultati incoraggianti, tuttavia, non è ancora noto se la riduzione dei livelli di Lp(a) ridurrà il rischio cardiovascolare, né quanto sarà necessario ridurre la Lp(a). Le analisi genetiche suggeriscono che sia necessaria una riduzione sostanziale, forse superiore a 100 mg/dL, ma è possibile che l'approccio di randomizzazione mendeliana sovrastimi questo valore e sarà importante valutare questo aspetto nei trial di intervento. Resta anche da capire se sarà più importante ridurre la Lp(a) nei pazienti con malattia cardiovascolare conclamata o nel contesto della prevenzio-

ne primaria, e se la presenza di altri fattori come l'infiammazione influisca sulla potenziale efficacia della riduzione della Lp(a). Un'ultima questione sarà quella delle conseguenze a lungo termine del silenziamento della Lp(a) o della riduzione dei suoi livelli di oltre il 90%.

Le statine aumentano leggermente la glicemia, ma prevalgono i benefici per le malattie cardiovascolari

Una nuova, ampia e aggiornata meta-analisi ha confermato l'effetto noto da tempo che il trattamento con statine ha sull'aumento dei livelli di glucosio nel sangue e sulla comparsa di diabete, ma ha anche documentato che questi effetti sono modesti e che qualsiasi rischio che essi comportano per chi usa le statine è controbilanciato dall'effetto ipocolesterolemizzante delle statine e dalla loro capacità di ridurre il rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD).

Questa meta-analisi di 23 studi, con un totale di oltre 150.000 partecipanti, ha dimostrato che la terapia con statine aumenta significativamente il rischio di diabete di nuova insorgenza e di peggioramento della glicemia, con un effetto maggiore da parte di regimi statinici ad alta intensità e un effetto simile, ma un po' più attenuato, da parte del trattamento con statine a bassa e moderata intensità. Nonostante ciò, i benefici cardiovascolari della terapia con statine rimangono sostanziali nelle persone indipendentemente dal fatto che siano diabetiche, pre-diabetiche o normoglicemiche quando iniziano il trattamento con statine.

I dati hanno dimostrato che il trattamento con statine ad alta intensità ha portato a un aumento medio dei livelli di emoglobina glicata (A1c) di 0,08 punti percentuali tra le persone senza diabete all'inizio del tratta-

mento e di 0,24 punti percentuali tra le persone con diagnosi di diabete. I livelli di glucosio nel sangue sono aumentati in media di meno di 1 mg/d nei soggetti senza diabete e di circa 4 mg/dL in quelli con diabete. Si tratta probabilmente del passaggio di un numero molto piccolo di persone da pre-diabete a diabete conclamato. Inoltre, questo aumento del rischio va valutato considerando i benefici del trattamento statinico. Il trattamento di 10.000 persone per 5 anni con un regime di statine ad alta intensità in soggetti con ASCVD conclamata (prevenzione secondaria) comporterebbe un incremento di 150 persone in più che sviluppano il diabete a causa dell'effetto iperglicemizzante delle statine, a fronte di una prevenzione attesa di 1000 eventi ASCVD. Tra 10.000 persone ad alto rischio di ASCVD che assumono un regime di statine ad alta intensità per la prevenzione primaria, 5 anni di trattamento porterebbero a circa 130 casi in più di diabete incidente, prevenendo circa 500 eventi di ASCVD.

L'abbassamento dei trigliceridi non mostra benefici CV in un ampio studio sul fibrato

Nonostante una riduzione del 25% dei trigliceridi (TG) e riduzioni simili delle lipoproteine a bassissima densità (VLDL) e del colesterolo remnant, il trattamento con un fibrato non è riuscito a fornire alcuna protezione nel trial PROMINENT, uno studio multinazionale contro l'endpoint composto di eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE) in pazienti con diabete di tipo 2.

In PROMINENT, 10.497 pazienti con diabete di tipo 2 sono stati randomizzati a pemafibrato, un agonista del recettore attivato dal perossisoma proliferatore a (PPAR- α), o a placebo. Il pemafibrato non è attualmente disponibile in Nord America o in

Europa, ma è autorizzato in Giappone per il trattamento dell'ipertrigliceridemia. I pazienti erano arruolabili se avevano livelli di TG compresi tra 200 e 400 mg/dL e livelli di colesterolo HDL pari o inferiori a 40 mg/dL. Pemafibrato alla dose di 0,2 mg o il placebo sono stati somministrati due volte al giorno. Circa due terzi dei pazienti avevano una storia precedente di malattia coronarica. Dopo un follow-up mediano di 3,4 anni, quando lo studio è stato interrotto per futilità, pemafibrato era associato a riduzioni mediane del 26,2% dei TG, del 25,8% delle VLDL e del 25,6% del colesterolo remnant. Tuttavia, la percentuale di pazienti che hanno raggiunto l'endpoint primario era solo leggermente superiore nel braccio sperimentale (3,60 contro 3,51 eventi per 100 anni-paziente). L'hazard ratio, sebbene non significativo, era nominalmente a favore del placebo (HR 1,03; $p = 0,67$).

I decessi per malattie cardiache sono aumentati durante il COVID dopo un calo di 10 anni

I decessi annuali per malattie cardiache negli Stati Uniti sono aumentati nel 2020 durante la pandemia COVID, dopo un calo costante nel decennio precedente. Il tasso di mortalità per malattie cardiache nella popolazione complessiva è tornato nel 2020 a quello del 2015, annullando sostanzialmente 5 anni di progressi.

L'inversione di tendenza nel primo anno di pandemia è probabilmente dovuta a molti fattori. Ad esempio, la pandemia ha interrotto l'accesso all'assistenza sanitaria per molte persone, il che può aver comportato ritardi nell'individuazione e nel trattamento delle malattie cardiache. Inoltre, le evidenze emergenti suggeriscono che le persone che hanno avuto COVID-19 sono a maggior rischio di nuove malattie cardiovascolari o di un loro peggioramento.

37° CONGRESSO NAZIONALE S.I.S.A.

SAVE
THE
DATE

NAPOLI
26/28 NOVEMBRE
2023



SOCIETÀ ITALIANA
PER LO STUDIO
DELL'ATEROSCLEROSI

