

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI "FEDERICO II"
DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E CHIRURGIA



DOTTORATO DI RICERCA IN
TERAPIE AVANZATE BIOMEDICHE E CHIRURGICHE
XXXII° CICLO

TESI DI DOTTORATO

**EFFETTI A LUNGO TERMINE DI UN PROGRAMMA MULTIDISCIPLINARE
DI PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE SECONDARIA
DOPO BYPASS AORTOCORONARICO**

Tutor del corso
Chiar.mo Prof. Giovanni Di Minno
Chiar.mo Prof. Alberto Ritieni

Il Dottorando
Dr. Lorenzo Vigo

ANNO ACCADEMICO 2017-2020

INDICE

INTRODUZIONE	1
EPIDEMIOLOGIA DELLA MALATTIA CARDIOVASCOLARE	2
ATEROSCLEROSI e MALATTIA CORONARICA	5
DEFINIZIONE	6
FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE	9
Fattori di rischio non modificabili	10
Età	10
Sesso	10
Familiarità	11
Fattori di rischio modificabili	12
Dislipidemia	12
Ipertensione	13
Diabete	13
Fumo di sigaretta	14
Sovrappeso e obesità	15
Sedentarietà	16
IL BYPASS AORTO-CORONARICO	17
STORIA ED EVOLUZIONE DEL BYPASS AORTOCORONARICO	18
LA RECIDIVA CORONARICA E LA PREVENZIONE SECONDARIA	21
SCOPO DELLA TESI	22
MATERIALI E METODI	23
DISEGNO DELLO STUDIO	24
ARRULAMENTO DEI SOGGETTI	25
CARATTERISTICHE DEL PROGRAMMA DI CONTROLLO DEL RISCHIO GLOBALE	26
TARGET ED AZIONI DEL PROGRAMMA	29
CARATTERISTICHE DI BASE DEI PARTECIPANTI AL PROGRAMMA E DEI CONTROLLI	31
RACCOLTA DATI RECIDIVE CORONARICHE	32
OUTCOMES DELLO STUDIO	33
Outcome primario	33

Outcome secondari	33
ANALISI STATISTICA.....	34
RISULTATI	35
SELEZIONE DEI PAZIENTI.....	36
CARATTERISTICHE BASALI DEI SOGGETTI	38
RECIDIVA CORONARICA - OUTCOMES PREDEFINITI.....	41
Outcome primario	41
Outcome secondario	42
DISCUSSIONE.....	44
LIMITAZIONI.....	48
CONCLUSIONI.....	49
BIBLIOGRAFIA.....	51

INTRODUZIONE

EPIDEMIOLOGIA DELLA MALATTIA CARDIOVASCOLARE

Il 20° secolo è stato caratterizzato da un deciso incremento di quelle patologie definite non trasmissibili (*Non Communicable Diseases - NCDs*), condizioni che oggi rappresentano la principale causa di morbilità e mortalità a livello globale e una delle maggiori sfide per la salute del 21° secolo: nel 2016, le NCDs sono state ritenute responsabili di 41 dei 57 milioni di morti registrati a livello globale (71% delle morti)[1, 2]. Fig.1

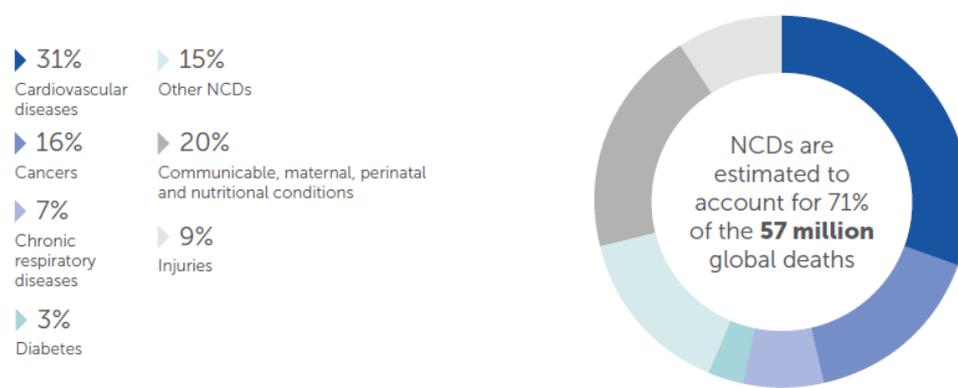


Fig.1 - Dati di mortalità globale (% delle morti totali), soggetti di ogni età e sesso, anno 2016[1].

La maggior parte di tali decessi è da attribuirsi a quattro principali NCDs: malattie cardiovascolari (17,9 milioni di decessi), patologie neoplastiche (9 milioni di morti), malattie respiratorie croniche (3,8 milioni di decessi) e diabete mellito (1,6 milioni di decessi). È rilevante sottolineare che il 75% delle morti per *NCDs* si verificano in una fascia di età compresa tra 30 e 69 anni (decessi prematuri) ed in evidente relazione con i livelli di status socio-economico della popolazione: nel 2016 infatti, il 78% di tutti i decessi per NCD e l'85% dei decessi prematuri per adulti con NCD si sono verificati in paesi a basso e medio reddito[3].

In questo contesto le malattie del cuore e del sistema circolatorio (*Cardiovascular Diseases - CVD*) si distinguono per essere la più comune causa di morte nel

mondo (17,9 milioni di decessi) così come nel continente europeo, dove si stima che questa sia responsabile di oltre 4 milioni di decessi all'anno, pari al 45% di tutti i decessi. Negli uomini, la CVD rappresenta 1,8 milioni di morti (il 40% di tutti i decessi) [4], mentre nelle donne è responsabile di 2,2 milioni di morti (il 49% di tutti i decessi)[5] (Fig.2).

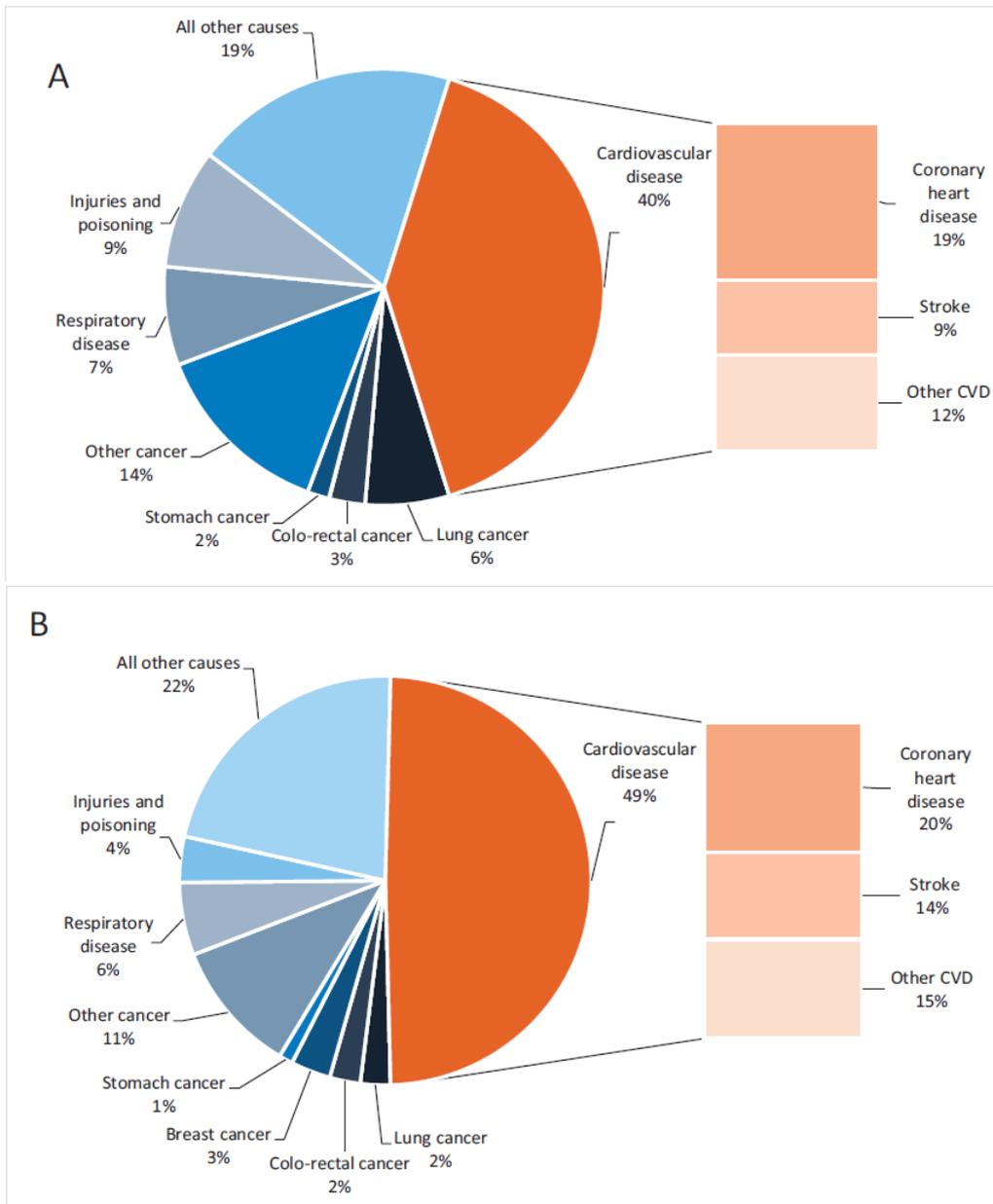


Fig. 2- Percentuali dei decessi dovuti a gravi cause in Europa tra uomini (A) e donne (B). [4]

Oltre all'incremento della mortalità, le patologie cardiovascolari contribuiscono in quota sostanziale alla morbilità mondiale, tanto che si stima che siano più di 400 milioni le persone affette da CVD in tutto il mondo. Anche in Europa la patologia cardiovascolare rimane la principale causa di perdita di salute: i dati ufficiali mostrano che nel 2015 circa 85 milioni di persone erano affette da CVD, con 11,3 milioni di nuovi casi nel solo anno 2015[5, 6]. Osservando i dati pubblicati, si evince chiaramente come la Patologia Ischemica Coronarica (CHD – Coronary Heart Disease) rimanga la principale manifestazione della patologia cardiovascolare, responsabile di oltre il 35% di CVD e oltre il 40% dei decessi cardiovascolari nel continente europeo.

I dati epidemiologici indicano una situazione simile anche in Italia, dove le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte (circa il 45% di tutti i decessi, il 28% dei quali per patologia ischemica coronarica[7], nonché la prima causa di ricovero ospedaliero (14.5% di tutti i ricoveri, circa 1 milione di ricoveri/anno - Fig.3) [8].

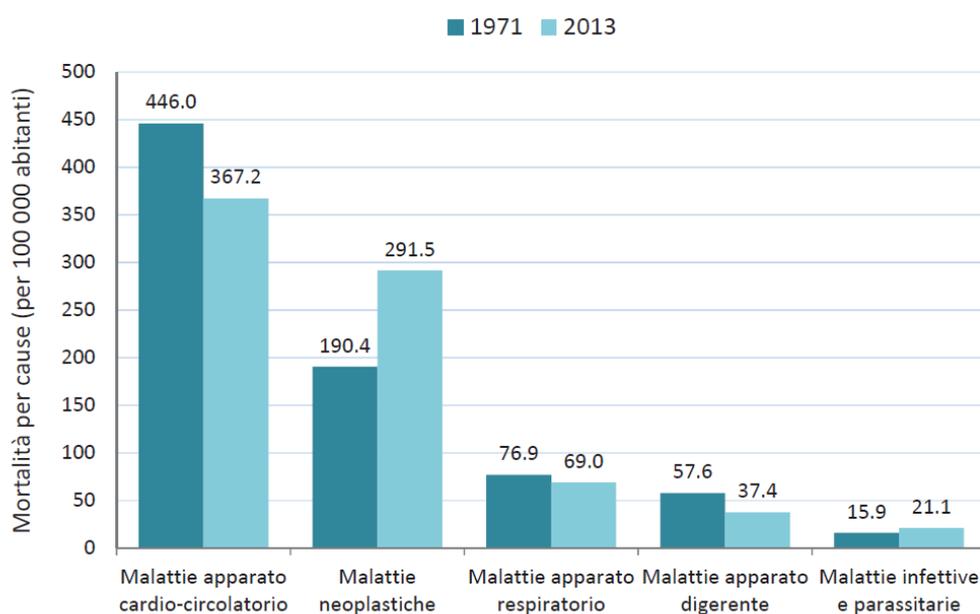


Fig.3 - Mortalità per cause negli anni 1971 e 2013. Le malattie cardiovascolari continuano a rappresentare la principale

ATEROSCLEROSI e MALATTIA CORONARICA

DEFINIZIONE

L'aterosclerosi è una patologia arteriosa multifattoriale, ad andamento cronico e in continua evoluzione, caratterizzata dallo sviluppo di placche ateromasiche che protrudono all'interno dei vasi arteriosi. Le conseguenze cliniche di queste placche dipendono dal loro sito di sviluppo, dal grado e dalla velocità di progressione della malattia nel vaso che le ospita.

La malattia presenta usualmente multiple lesioni all'interno dell'albero vascolare e ha una lunga latenza prima di manifestarsi clinicamente, ma spesso rimane assolutamente silente. Le sue principali espressioni cliniche includono la patologia ischemica coronarica (CHD), l'ictus ischemico e malattia arteriosa periferica [9].

Sebbene la patologia aterosclerotica sia una patologia multidistrettuale, esistono localizzazioni preferenziali di sviluppo della placca come le biforcazioni carotidee, le arterie coronariche, l'aorta addominale e le arterie ileofemorali. Si ipotizza che la maggiore suscettibilità di questi distretti sia dovuta in buona parte alla combinazione di un basso/oscillatorio *endothelial shear stress* (ESS) - stress tangenziale dovuto all'attrito del flusso sanguigno che scorre sulla superficie endoteliale della parete arteriosa - a cui questi distretti sono sottoposti. Questo regime di flusso particolare è relazionato alle peculiarità anatomiche distrettuali, ovvero alla presenza di biforcazioni e curvature in punti particolari dell'albero arterioso. Al contrario, le regioni arteriose esposte ad uno ESS fisiologico risultano tendenzialmente meno colpite dall'aterosclerosi [10].

I meccanismi cellulari alla base della patologia aterosclerotica sono molteplici (Fig.4), e coinvolgono l'accumulo di lipoproteine, il reclutamento di cellule infiammatorie, la formazione di cellule schiumose (*foam-cells*), l'apoptosi e la necrosi, la proliferazione delle cellule muscolari lisce e la sintesi della matrice, la calcificazione, l'angiogenesi, il rimodellamento arterioso, la rottura della capsula fibrosa della placca e la conseguente trombosi[11]. Molti degli interventi

farmacologici e i cambiamenti sullo stile di vita propri della prevenzione secondaria hanno la capacità di interferire con questi meccanismi.

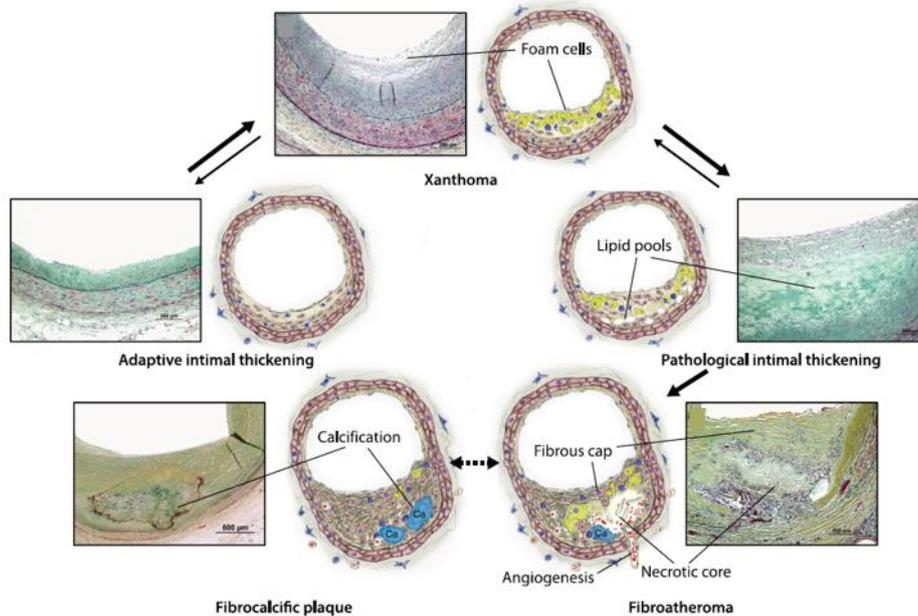


Fig. 4 - Lesioni aterosclerotiche e possibile sequenza di sviluppo [11]

Nonostante il processo di crescita della placca e il conseguente restringimento del lume vascolare contribuiscano ad alcune delle manifestazioni cliniche della malattia aterosclerotica, le evidenze più gravi di questa malattia sono generalmente conseguenza di una occlusione vascolare acuta in seguito alla rottura della placca stessa e successiva formazione trombotica.

La rottura del cappuccio fibroso della placca comporta l'esposizione delle sue componenti trombogene, con successiva attivazione della cascata della coagulazione e quindi adesione, attivazione e aggregazione delle piastrine. Questa cascata (Fig. 5) determina l'occlusione acuta del vaso interessato con conseguente ischemia dei territori tissutali di pertinenza e con le relative manifestazioni cliniche[12].

La patologia coronarica può presentare differenti manifestazioni cliniche che vanno dall'angina asintomatica all'angina stabile, alle sindromi coronariche acute

(ACS), alla morte cardiaca improvvisa (SCD) o all'insufficienza cardiaca (HF) [13].

La patologia coronarica può presentare manifestazioni cliniche estremamente variabili per sintomatologia e prognosi, di seguito elencate in termini di severità: ischemia silente, angina stabile, angina instabile e infarto acuto del miocardio con o senza sopraslivellamento del tratto ST (queste ultime raggruppate sotto il termine comune “sindrome coronarica acuta” o SCA), scompenso cardiaco da miocardiopatia ischemica cronica e morte cardiaca improvvisa (spesso dovuta a un infarto del miocardio o a una aritmia ventricolare severa di causa ischemica)[13].

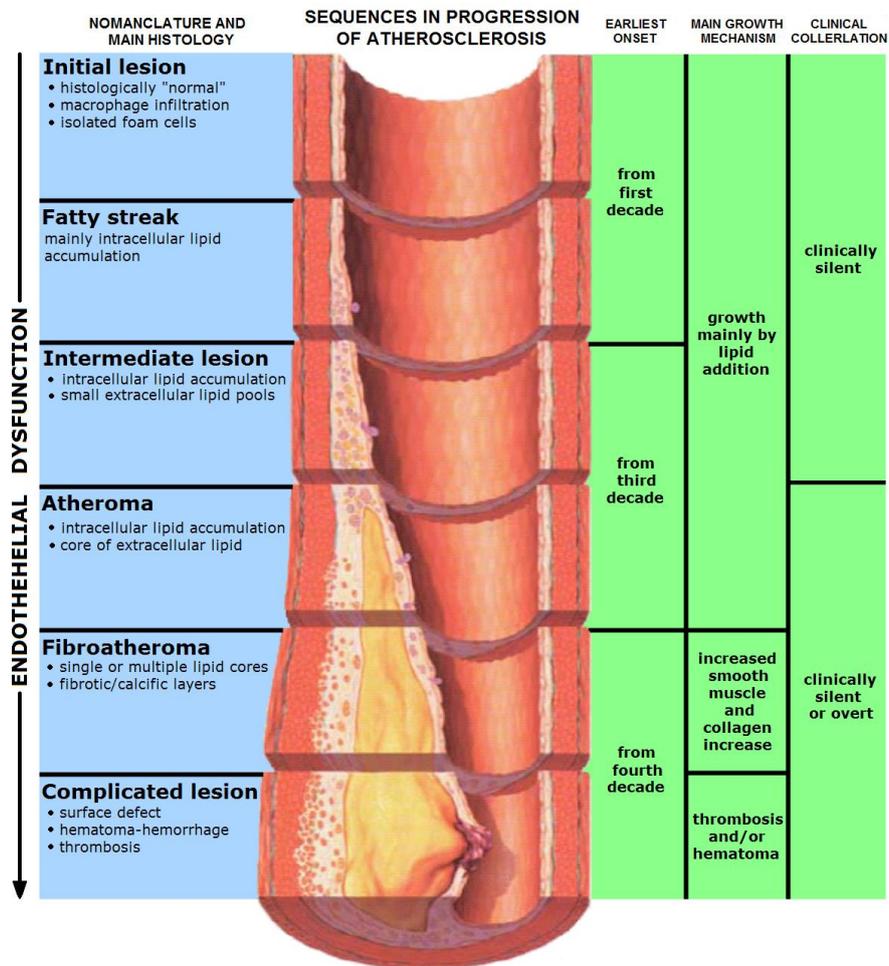


Fig.5 - Evoluzione dell'aterosclerosi. Adattato da Pepine CJ. Am J Cardiol. 1998

FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Diverse caratteristiche dello stile di vita, disturbi metabolici e patologie possono contribuire ad uno sviluppo accelerato (o in altri termini “precoce”) della malattia aterosclerotica. Ognuna di queste condizioni è stata definita con il termine “fattore di rischio” [14]. L’impatto di questi fattori sullo sviluppo della malattia aterosclerotica è emerso dai risultati di studi epidemiologici eseguiti già a inizi del 20° secolo come il *Framingham Heart Study* [15], questi risultati sono stati corroborati da ulteriori investigazioni [16].

I fattori di rischio per la patologia cardiovascolare vengono categorizzati in *fattori di rischio non modificabili*, ovvero condizioni che non possono subire modificazioni nonostante l’uso di medicinali o interventi nello stile di vita del soggetto, e *fattori di rischio modificabili*, cioè condizioni che possono essere influenzate e modificate dall’utilizzo di farmaci o da cambi nello stile di vita (Tab.1).

FATTORI DI RISCHIO NON MODIFICABILI	FATTORI DI RISCHIO MODIFICABILI
Età	Dislipidemia
Sesso	Ipertensione
Familiarità	Diabete mellito
	Obesità
	Sedentarietà
	Fumo di sigaretta

Tab. 1 - Fattori di rischio cardiovascolare

FATTORI DI RISCHIO NON MODIFICABILI

Età

L'età è il più importante fattore di rischio cardiovascolare [17] diversi studi dimostrano che il suo peso come predittore di malattia rimanga superiore a tutti gli altri fattori di rischio (dislipidemia, diabete, fumo ecc)[18].

Sebbene con l'invecchiamento siano più prevalenti altri fattori di rischio come le dislipidemie, l'ipertensione o la sedentarietà, l'età rimane un fattore di rischio indipendente maggiore in modelli statistici multivariati aggiustati per le suddette condizioni. Infatti, tutti i diversi *score* attualmente disponibili per valutare il rischio di patologia cardiovascolare e coronarica di un individuo includono l'età del soggetto nell'algoritmo matematico per la stima del rischio individuale[19]. L'età del soggetto ha dunque la capacità di influire sul rischio cardiovascolare sia direttamente attraverso cambiamenti funzionali e strutturali delle arterie associati all'invecchiamento[17], sia indirettamente, tramite una maggiore esposizione del soggetto ad altri fattori di rischio cardiovascolari[18].

Sesso

Nonostante la patologia coronarica sia stata storicamente considerata una patologia prevalentemente "maschile", studi più recenti mostrano che anche le donne ne sono largamente affette, evidenziando una patologia con caratteristiche epidemiologiche e cliniche diverse da quelle osservate nell'uomo e che, in generale, si manifesta ad un'età leggermente maggiore. In particolare, in confronto agli uomini, la malattia coronarica si esprime mediamente 7 a 10 anni più tardi nelle donne [20], spesso nel periodo della menopausa, possibilmente in associazione ad un peggioramento del profilo di rischio in questo periodo della vita [21]. Tuttavia, differenti indagini hanno dimostrato che, dagli anni '90, la prevalenza di infarto del miocardio sia aumentata nelle donne di mezza età (da 35 a 54 anni) [22]. Analizzando l'effetto dei classici fattori di rischio cardiovascolare è possibile osservare come molti di essi hanno effetti simili sullo

sviluppo dell'aterosclerosi sugli uomini e sulle donne. Tuttavia, alcuni fattori di rischio hanno mostrato avere un impatto maggiore nella donna che nell'uomo (fumo, diabete, ipertrigliceridemia), mentre altri ancora sono, naturalmente, esclusivi del sesso femminile (diabete gestazionale e storia di preeclampsia, ovaio policistico, menopausa precoce, associazione di uso di anticoncezionali orali e fumo, aborti spontanei ricorrenti). Non da ultimo vanno considerate alcune patologie, più frequenti nel sesso femminile, (artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico) che hanno il potere di moltiplicare il rischio di problemi cardiovascolari e coronarici [23].

Familiarità

Diversi studi [24, 25] hanno ampiamente dimostrato che un'anamnesi familiare positiva per CVD sia un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di patologia cardiovascolare e coronarica [26]. Nello specifico, si è visto come la storia di patologia cardiovascolare precoce in almeno un genitore possa determinare un raddoppio del rischio cardiovascolare negli uomini e fino ad un aumento del 70% nelle donne [27]. Altresì, la storia di CVD in un fratello o sorella è associata a un rischio significativamente maggiore di eventi cardiovascolari negli adulti di mezza età [28].

FATTORI DI RISCHIO MODIFICABILI

Dislipidemia

È ben noto che le alterazioni dell'assetto lipidico, in particolare un eccesso di Colesterolo LDL, di trigliceridi e bassi livelli di Colesterolo HDL, siano determinanti per lo sviluppo di patologia aterosclerotica [29, 30].

I dati epidemiologici confermano che esiste un'associazione positiva indipendente tra i livelli di LDL-C e lo sviluppo della malattia cardiovascolare [31, 32]. Il ruolo aterogeno di un'esposizione ad livelli elevati di LDL-C per tutta la vita è dimostrata da studi genetici in individui affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH), i quali presentano elevati livelli di rischio di aterogenesi prematura e conseguente sviluppo di patologia cardiovascolare e coronarica [33]. Al contrario, nelle popolazioni con esposizione a bassi livelli di LDL-C determinate geneticamente, il rischio di CVD risulta decisamente ridotto [34]. In questa prospettiva la diffusione della terapia statinica [35, 36] e degli altri farmaci [37-39] capaci di ridurre i valori di LDL-C, ha dimostrato un'ampia efficacia nel ridurre l'impatto della patologia cardiovascolare.

A differenza dell'LDL-C, il colesterolo HDL si è guadagnato il nome di "colesterolo buono" a causa della sua dimostrata relazione inversa con lo sviluppo della patologia cardiovascolare [40]. A partire dalle evidenze del *Framingham Heart Study* [41], e successivamente confermato da molti studi [42], l'HDL-C si è dimostrato un biomarcatore altamente efficace nella definizione del rischio cardiovascolare, ipotizzando un suo ruolo protettivo nello sviluppo della patologia aterosclerotica, anche se la sua utilità come target terapeutico rimane ancora largamente dibattuta [40].

Studi epidemiologici hanno altresì dimostrato che elevati livelli di trigliceridi risultano associati ad un aumento del rischio cardiovascolare [43]. Coerentemente con i dati epidemiologici, anche studi clinici hanno sottolineato come il mantenimento di livelli target di trigliceridi, così come la riduzione degli stessi in pazienti con alti livelli al baseline, sia correlato ad una riduzione del rischio di malattia cardiovascolare [44].

Ipertensione

L'ipertensione arteriosa risulta essere il più rilevante fattore di rischio di morte e di disabilità a livello mondiale, colpendo più di un miliardo di individui ed essendo causa di circa 9,4 milioni di morti ogni anno [45]. Soprattutto a livello cardiovascolare, l'ipertensione è uno dei fattori di rischio più strettamente legati allo sviluppo di patologie quali le malattie coronariche, l'ipertrofia ventricolare sinistra e le malattie valvolari, le aritmie cardiache tra cui la fibrillazione atriale, l'ictus cerebrale e l'insufficienza renale [46]. Negli anni sono avvenuti sostanziali progressi nella comprensione dell'epidemiologia, nonché della fisiopatologia e del rischio associato all'ipertensione, ed esistono oggi numerose evidenze scientifiche che dimostrano come il controllo della pressione arteriosa abbia un deciso impatto nella riduzione della morbilità prematura e della mortalità causate dalla patologia cardiovascolare [47].

Diabete

Il Diabete Mellito (DM) è una patologia registrata in progressivo aumento in tutto il mondo. Negli ultimi decenni, il peso globale del DM è passato da 30 milioni di soggetti affetti nel 1985 a 382 milioni nel 2014, e le tendenze attuali indicano che questi numeri sono destinati ad aumentare tanto da prevedere che 1 persona su 10 sarà affetta da diabete nel 2035 [48].

Questa tendenza è in rapporto ad un deciso aumento della prevalenza di sovrappeso e obesità.

Le patologie cardiovascolari sono oggi la principale complicanza legata al Diabete [49, 50]. Il loro importante legame fu dimostrato a partire dagli anni 70, dopo i risultati del *Framingham Heart Study*, che evidenziavano come una significativa percentuale di pazienti con DM presentasse aumento di patologie di natura cardiovascolare rispetto ai soggetti non affetti da diabete [51]. Ulteriori studi [48] hanno evidenziato il ruolo di diversi meccanismi patogenetici nello sviluppo della patologia cardiovascolare in presenza di DM, tra cui l'aumento

dello stress ossidativo, l'aumento della coagulabilità, la disfunzione endoteliale e la neuropatia autonoma. È altresì ben noto come il diabete si accompagni spesso a comorbilità che possono peggiorare il profilo di rischio cardiovascolare di un soggetto, quali l'obesità, la dislipidemia e l'ipertensione arteriosa [52].

Negli ultimi decenni, diversi trials clinici hanno analizzato come l'effetto di un trattamento intensivo dell'iperglicemia potesse avere effetti sulla riduzione del rischio cardiovascolare nei pazienti affetti da diabete tipo 1 [53] che di tipo 2 [54-56]. Nonostante risultati talvolta contraddittori (verosimilmente conseguenza delle caratteristiche cliniche delle diverse popolazioni studiate e dei differenti interventi messi in atto), gli studi suggeriscono come un trattamento intensivo dell'iperglicemia, mirato ad ottenere livelli di emoglobina glicata inferiori al 7%, se iniziato precocemente in pazienti con una recente diagnosi di diabete e con basso rischio cardiovascolare complessivo, possa effettivamente portare a benefici nello sviluppo della patologia cardiovascolare. Lo stesso beneficio non si ottiene quando si cercano target glicemici anche più ambiziosi in pazienti anziani, e quindi esposti alla patologia diabetica da anni e con un profilo complessivo di rischio cardiovascolare più elevato [52].

Questo effetto protettivo nei pazienti con diagnosi e intervento precoci, noto come "memoria metabolica" [57], evidenzia la necessità di un sempre più efficiente sistema di prevenzione, individuazione e cura precoce del Diabete Mellito.

Fumo di sigaretta

La relazione causale che esiste tra il fumo di sigaretta e lo sviluppo di eventi cardiovascolari [58], quali malattie coronariche, ictus, aneurisma aortico e malattie arteriose periferiche [59] è nota da tempo. Diversi meccanismi sono stati implicati negli effetti dannosi del fumo e includono: disfunzione endoteliale, effetti pro-trombotici, infiammazione, alterazione del metabolismo lipidico, discrepanza tra richiesta e disponibilità di ossigeno ai tessuti miocardici e

resistenza all'insulina [60]. Il fumo di sigaretta è probabilmente uno dei fattori di rischio cardiovascolare più complessi, contenente circa 4000 sostanze chimiche differenti (con dimensioni che vanno dagli atomi al particolato) [61]. L'interazione di queste con il background genetico dell'individuo determina probabilmente la propensione individuale allo sviluppo della patologia aterosclerotica [62]. Oggi l'OMS considera il fumo di sigaretta la causa di circa il 10% di tutte le patologie cardiovascolari [63] e, di conseguenza, uno dei più importanti target di intervento per iniziative di prevenzione della patologia aterosclerotica.

Sovrappeso e obesità

Negli ultimi decenni la prevalenza dell'obesità è decisamente aumentata a livello globale [64]. Recenti stime indicano che almeno il 30% degli uomini e il 35% delle donne, in tutto il mondo, oggi si trovano in una condizione di obesità, in particolare in Nord America, Europa occidentale, Asia e Australia [65, 66]: possiamo affermare che, dal 1980, la prevalenza dell'obesità mondiale sia duplicata, e la sua crescita non accenna a ridursi. L'aumento di peso corporeo ha una nota influenza sullo sviluppo di molti fattori di rischio usualmente associati alle malattie cardiovascolari, come l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia, la resistenza all'insulina e il diabete mellito di tipo 2 [64].

Poiché lo sviluppo di queste condizioni è direttamente proporzionale all'Indice di massa corporea (*Body Mass Index o BMI*) del soggetto, è evidente come gli individui con BMI elevati presentino maggiori probabilità di sviluppare patologie cardiovascolari, in particolare malattia coronarica, fibrillazione atriale, insufficienza cardiaca (HF) e morte cardiaca improvvisa (SCD) [67-69]: per questo motivo l'obesità è considerata un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di patologia cardiovascolare e coronarica.

Alla luce di queste risultanze, lo studio del legame tra l'eccesso di adiposità e le manifestazioni cardiovascolari rimane centrale, al fine di facilitare percorsi volti al miglioramento delle strategie di prevenzione di tali condizioni di rischio [70].

Sedentarietà

Il ruolo indipendente della sedentarietà nella patologia coronarica è nota da decenni, quando le prime metanalisi sul tema mostrarono come la sedentarietà potesse quasi raddoppiare il rischio di patologia [71]. Da allora diversi studi hanno confermato questa osservazione [72, 73]. Oggi la sedentarietà è a tutti gli effetti considerata uno dei principali fattori di rischio cardiovascolare, al pari dell'ipertensione o del diabete [16]. Studi osservazionali hanno dimostrato come una regolare attività fisica possa ridurre tra il 20 e il 30% l'incidenza di malattie cardiovascolari. Il ruolo dell'attività fisica nella prevenzione cardiovascolare è complesso, e comprende effetti sulla funzione endoteliale, aumentando la vasodilatazione e la funzione vasomotoria [74] insieme ad effetti di tipo metabolico come il controllo glicemico [75] e la sensibilità insulinica [76] il miglioramento dei valori di pressione sanguigna [77] e del profilo lipidico [76, 78].

IL BYPASS AORTO-CORONARICO

STORIA ED EVOLUZIONE DEL BYPASS AORTOCORONARICO

La nascita e l'evoluzione del bypass aorto-coronarico (Coronary Artery Bypass Graft surgery o *CABG*) è stata una delle componenti chiave per ridurre significativamente la morbilità e la mortalità associate alla malattia coronarica (CHD) [79, 80]. Dal punto di vista prettamente tecnico (Fig.6) l'intervento consta nell'utilizzo di arterie e/o vene autologhe come innesti per "bypassare" le arterie coronarie parzialmente o completamente ostruite dalla placca aterosclerotica [81].

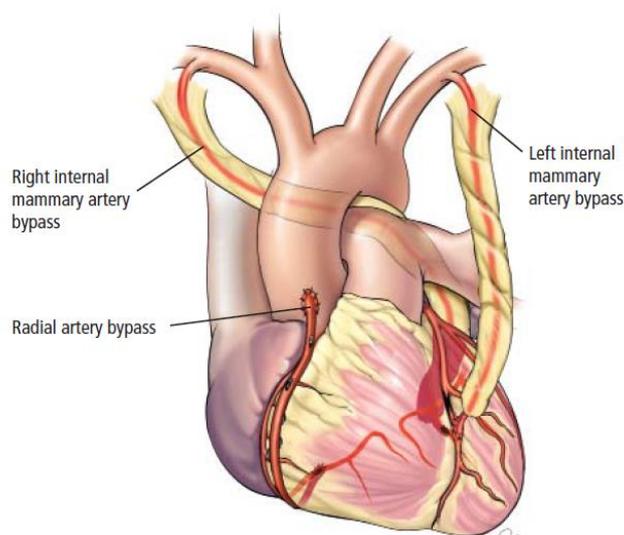


Fig. 6 - Esempio di bypass aortocoronarico [81]

I risultati della prima grande serie di interventi, pubblicati da Favaloro nel 1970 [82], hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza del bypass nel trattamento della patologia coronarica, dando così il via al suo utilizzo nella pratica clinica.

La diretta conseguenza dei rapidi progressi tecnologici e degli eccellenti risultati clinici fu l'incremento costante del volume di procedure durante gli anni '80 fino a metà degli anni 90. Da allora l'utilizzo della rivascolarizzazione chirurgica ha subito un netto rallentamento, anche se gli ultimi dati mostrano una ripresa nell'utilizzo a partire dal 2013 [83].

Il motivo di questa inversione di tendenza è prevalentemente dovuto ai risultati di diversi studi clinici [84-89] che mostrano un netto vantaggio clinico per l'uso

di CABG rispetto ad altri interventi come la rivascolarizzazione coronarica percutanea (PCI) sia in termine di eventi maggiori di natura coronarica o cerebrovascolare, sia per mortalità per tutte le cause [85], tanto da indicarlo come gold-standard di intervento per pazienti con lesioni coronariche complesse, considerate di grado medio-elevato [83].

La superiorità del CABG rispetto ad una semplice terapia medica è stata ampiamente dimostrata [90, 91], soprattutto in quei pazienti affetti da patologia trivasale o coinvolgente principalmente la coronaria discendente anteriore (IVA) [92, 93].

Uno dei principali motivi del successo della rivascolarizzazione chirurgica è la capacità di poter intervenire contemporaneamente sulla lesione colpevole

dell'evento maggiore (*culprit lesion*) e sulla prevenzione di futuri eventi [94].

L'indicazione alla tipologia di

rivascolarizzazione coronarica (PCI o CABG) viene

abituamente posta da una

equipe multidisciplinare che ha il compito di valutare i

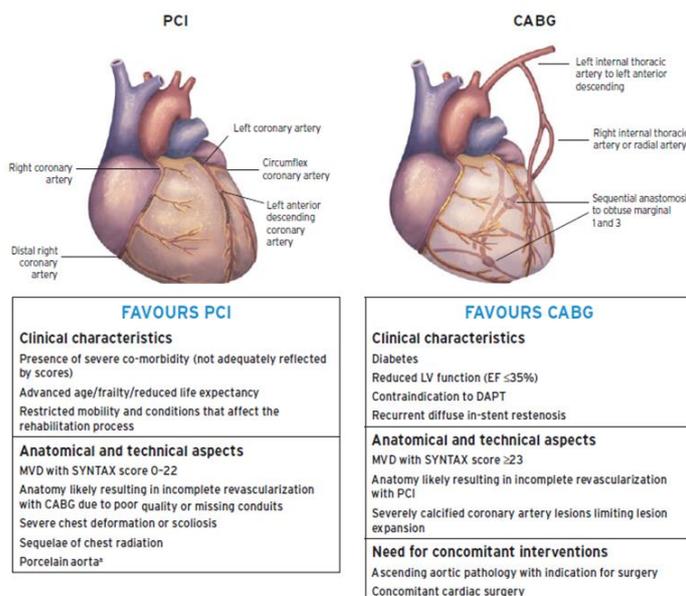


Fig.7 - Aspetti decisionali tra intervento coronarico percutaneo e bypass coronarico [83]

differenti aspetti di ogni singolo caso, considerando le condizioni cliniche generali del soggetto, il rischio di mortalità intraoperatoria, la complessità anatomica e il grado di lesione a carico delle coronarie nonché le possibili criticità nella tecnica di intervento selezionata (Fig.7).

Non ultima va considerata la volontà del paziente che presenta la patologia coronarica. La scelta di una terapia conservativa, di una rivascolarizzazione

percutanea o chirurgica dovrebbe dipendere dal rapporto rischio/beneficio di queste possibilità, pesando sia i rischi di eventuali complicanze periprocedurali (ad es. eventi cerebrovascolari, trasfusioni, insufficienza renale, aritmie o infezioni delle ferite) sia il potenziale miglioramento delle condizioni del soggetto [95].

LA RECIDIVA CORONARICA E LA PREVENZIONE SECONDARIA

I soggetti sottoposti a rivascolarizzazione coronarica mediante bypass, nonostante le ottime performance in termini di risultati clinici rilevati dagli studi [84-89], rimangono pazienti catalogati come ad alto rischio di eventi coronarici [95]. La recidiva coronarica dunque, in questi soggetti, rimane un evento da considerare comune [96].

A differenza delle recidive precoci (*early failure*), normalmente riscontrate nei primi 6 mesi dopo la rivascolarizzazione e quasi esclusivamente dovute a problemi tecnici nell'esecuzione dell'intervento o a rivascolarizzazione incompleta [97, 98], le recidive che si osservano dopo i 6 mesi dall'intervento (*late failure*) hanno natura differente. Questi eventi sono caratterizzati da una occlusione dei *graft* – perlopiù venosi [99] – o dallo sviluppo di nuove stenosi coronariche, causate dalla progressione delle lesioni aterosclerotiche [100]. I dati mostrano come una fetta importante dei pazienti sottoposti a CABG (14-17%) [101-103] vadano comunque incontro a nuovi eventi coronarici nel medio-lungo periodo.

Diversi tipi di programmi di prevenzione secondaria, volti a migliorare il profilo di rischio e l'aderenza alle terapie dei pazienti con storia di eventi e/o interventi coronarici, hanno dimostrato un impatto positivo sul controllo dei fattori di rischio [104]. Tuttavia, la maggior parte di questi programmi ha incluso un basso numero di pazienti, nessuno dei programmi si è concentrato sui pazienti post-CABG e, inoltre, sia il tempo di intervento che il tempo di follow-up di ogni singolo studio sono stati troppo brevi (mediana di 12 mesi) per valutare l'impatto di interventi di prevenzione secondaria sul rischio residuo di eventi coronarici.

SCOPO DELLA TESI

Le evidenze scientifiche indicano chiaramente il ruolo del controllo dei fattori di rischio nel limitare la progressione della malattia aterosclerotica in pazienti con patologia coronarica conclamata. Lo scopo della presente tesi è valutare l'efficacia di un programma di prevenzione secondaria, strutturato e multidisciplinare, nel ridurre il rischio di recidiva cardiovascolare in pazienti sottoposti a bypass aortocoronarico.

MATERIALI E METODI

DISEGNO DELLO STUDIO

Quello qui presentato è uno studio osservazionale retrospettivo, finalizzato a valutare l'efficacia di un programma di prevenzione secondaria nel ridurre recidive coronariche dopo il CABG. Il Programma di Controllo del Rischio Globale (d'ora in poi "il Programma") è attivo dal 2002 presso il Centro Cardiologico Monzino, centro medico di eccellenza del Nord Italia (Milano), specializzato nella cura delle patologie cardiovascolari, nonché I.R.C.C.S. - Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico affiliato all'Università degli Studi di Milano.

Al fine di valutare l'efficacia del programma è stata eseguita un'analisi dei dati pre-operatori, peri-operatori e di follow-up, registrati nei database amministrativi e clinici Istituzionali, con lo scopo di confrontare le eventuali recidive coronariche sviluppate nei 5 anni successivi al CABG tra due gruppi di pazienti assistiti:

- 1) pazienti che hanno ricevuto il consueto follow-up cardiologico (gruppo di controllo)
- 2) pazienti che hanno ricevuto il consueto follow-up cardiologico e, in più, hanno partecipato al "Programma di Controllo del Rischio Cardiovascolare Globale".

Questo studio si discosta dai *trials* clinici di intervento (generalmente prospettici e randomizzati) e rappresenta un'analisi di confronto tra interventi calati nella pratica clinica quotidiana (a *real world study*).

ARRUOLAMENTO DEI SOGGETTI

L'analisi di confronto si concentra su pazienti di età compresa tra 18 e 75 anni, sia uomini che donne, sottoposti ad intervento di bypass coronarico (CABG) tra l'1/1/2002 e il 31/12/2014 presso il Centro Cardiologico Monzino, IRCCS.

I candidati al "Programma di Controllo del Rischio Globale" comprendevano pazienti di ambo i sessi, residenti nel raggio di 100 km dall'ospedale con un adeguato stato cognitivo e una mobilità autonoma. I candidati sono stati invitati a partecipare al programma durante la loro permanenza in ospedale per il CABG. I pazienti sono stati informati che il programma è condotto da medici specialisti in medicina interna e medici ricercatori, nutrizionisti e infermieri e che la partecipazione al programma è volontaria ed intesa a integrare (non a sostituire) il loro consueto programma di controlli con il chirurgo cardiovascolare e/o il cardiologo di riferimento.

I controlli sono stati i pazienti sottoposti a CABG nello stesso Ospedale nello stesso lasso di tempo, non contattati per partecipare al programma perché residenti a più di 100 km di distanza. Va sottolineato come sia i partecipanti al programma che i controlli abbiano ricevuto le cure abituali da parte dei cardiologi e dei cardiocirurghi del nostro Centro. Pertanto, gli aderenti al programma hanno ricevuto l'intervento oggetto di questo studio in aggiunta alle normali cure cardiologiche.

Sono stati esclusi dalle analisi i soggetti con uno stato cognitivo non adeguato (diagnosi nota di demenza senile, malattia di Alzheimer e schizofrenia), non autonomi dal punto di vista motorio o con nota patologia neoplastica maligna in atto (ad eccezione di basalioma cutaneo o di melanoma non invasivo).

CARATTERISTICHE DEL PROGRAMMA DI CONTROLLO DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE GLOBALE

I candidati che hanno accettato di aderire al programma (ossia i “partecipanti al programma”) hanno cominciato la loro partecipazione dopo il periodo di riabilitazione post-CABG (da 2 a 3 mesi dopo l'intervento chirurgico), usualmente in concomitanza ad una visita di controllo con un cardio-chirurgo regolarmente programmata per tutti i pazienti sottoposti a CABG presso il Centro Cardiologico Monzino. La partecipazione al programma è stata gratuita. Nel primo incontro, l'infermiere del team ha eseguito un prelievo di sangue venoso per effettuare le valutazioni laboratoristiche di routine (10 min), il medico ha indagato approfonditamente la storia clinica familiare e personale, ha effettuato un esame obiettivo completo e ha registrato in tempo reale tutti i dati. Infine, un nutrizionista registrato ha valutato le abitudini e le preferenze alimentari del paziente (30 min). Sono stati identificati i singoli obiettivi di intervento ed è stato progettato un piano personalizzato per ridurre il rischio cardiovascolare residuo. La frequenza degli incontri di follow-up con il medico e il nutrizionista, così come il monitoraggio degli esami del sangue metabolici di routine sono stati personalizzati in base alle esigenze di ogni paziente, con una frequenza decrescente una volta raggiunto il miglior controllo possibile dei fattori di rischio modificabili. Ai pazienti particolarmente apprensivi o ansiosi sono stati concessi incontri più ravvicinati per fornire loro supporto emotivo e contenimento. In genere, sono stati effettuati da 1 a 3 incontri durante il primo anno dopo il CABG, mentre successivamente gli interventi sono stati generalmente annuali o biennali. In ogni incontro di follow-up (circa 30 minuti), il paziente è stato sistematicamente interrogato sullo stile di vita in essere, su eventuali nuovi sintomi o nuove diagnosi. La riconciliazione farmacologica è stata effettuata per individuare l'abbandono improprio di trattamenti utili e/o l'assunzione di farmaci, nutraceutici, "terapie" alternative o cibo (ad esempio succo di pompelmo, tè verde, ecc.) che potevano interagire con i farmaci cardiovascolari prescritti. Dopo un breve esame fisico, gli incontri si sono conclusi risolvendo i dubbi e le

domande dei pazienti e delineando, se necessario, un piano d'azione concordato. Ulteriori dubbi o domande dei partecipanti al programma hanno ricevuto risposta per telefono o per e-mail entro 24 ore. Rapporti stampati sono stati consegnati periodicamente ad ogni partecipante per informare il proprio medico di base e/o cardiologo sui risultati clinici rilevanti e per suggerire test diagnostici e/o modifiche nella terapia e, se ritenuto necessario, sono stati contattati direttamente per discutere peculiarità del caso. Tutti i membri dell'Unità di Prevenzione sono rimasti contattabili dai pazienti telefonicamente o via e-mail, a disposizione per chiarire ogni dubbio o aspetto del percorso di prevenzione.

Durante il primo appuntamento ogni paziente è stato sottoposto a:

- Spiegazione dettagliata del programma di prevenzione
- Valutazione medica
 - o Anamnesi personale e familiare approfondita
 - o Valutazione dei fattori di rischio cardiovascolari
 - o Valutazione dello stile di vita
 - o Visita medica
 - o Esami ematici
- Valutazione nutrizionale
 - o Valutazione delle abitudini alimentari del paziente
 - o Dieta personalizzata

Dopo il primo incontro sono state programmate visite di follow-up con cadenza mediamente annuale, e variabile in base alle necessità di intervento sul paziente.

Ogni visita è stata registrata su un database dedicato, con relativi aggiornamenti:

- Condizione clinica
 - o Visita medica
 - o Eventuali recidive coronariche
 - o Eventuali nuove condizioni patologiche
- Ultimi esami ematici e strumentali

- Farmaci in uso ed eventuali nuove indicazioni terapeutiche
- Status nutrizionale
 - Aderenza alla dieta prescritta
 - Misura di peso corporeo e circonferenza addominale

Ad ogni visita è stato prodotto un referto clinico dettagliato che riporta lo status clinico del paziente e le eventuali indicazioni, strumento fondamentale di comunicazione e condivisione con il medico di medicina generale e gli specialisti coinvolti.

TARGET ED AZIONI DEL PROGRAMMA

Utilizzando le informazioni raccolte durante il primo appuntamento sono stati identificati i singoli target di intervento (Tab.1), e costruito un percorso personalizzato di incontri e azioni mirate alla riduzione del rischio residuo dei partecipanti. Gli interventi sui fattori di rischio cardiovascolari sono stati modulati seguendo le indicazioni delle linee guida internazionali più recenti, così da ottimizzare gli schemi terapeutici, massimizzando gli effetti in relazione ai target predefiniti (es. livelli di LDL).

AREE DI INTERVENTO	
• Riduzione del fumo di sigaretta	• Riduzione del peso corporeo
• Miglioramento della della dieta	• Aumento dell'attività fisica
• Controllo della pressione arteriosa	• Interventi su stress e depressione
• Controllo delle dislipidemie	• Controllo glicemico nei diabetici

Tab.1 - Aree di intervento incluse nel Programma di Prevenzione del Rischio Globale

Oltre agli interventi mirati sui singoli fattori di rischio cardiovascolari, il programma si caratterizza per un'azione di *empowerment* dei soggetti arruolati, al fine di indirizzare i pazienti alle scelte migliori per la tutela della propria salute, stimolando ogni singolo soggetto su diversi punti considerati fondamentali per una efficace azione preventiva:

- Educazione sanitaria cardiovascolare per aumentare la *literacy* del soggetto
- Confronto su atteggiamenti (ad es. fatalismo) e su falsi miti relativi alla sicurezza e all'efficacia degli interventi preventivi
- Incoraggiamento all'autoconsapevolezza e alla cura di sé stessi
- Condivisione sulle decisioni riguardanti gli interventi preventivi proposti
- Promozione delle sane abitudini di vita (supporto per smettere di fumare, guida nutrizionale, incoraggiamento all'attività fisica)
- Stimolo alla costante aderenza terapeutica

Per incoraggiare i pazienti a scelte e decisioni positive e proattive, i membri dell'*équipe* hanno partecipato a corsi di formazione in colloqui motivazionali e hanno applicato questa modalità di interazione con i partecipanti, quando ritenuta necessaria.

CARATTERISTICHE DI BASE DEI PARTECIPANTI AL PROGRAMMA E DEI CONTROLLI

Dal 2002, presso il Centro Cardiologico Monzino, è stata fatta una raccolta sistematica di dati clinico-amministrativi relativi ad ogni paziente sottoposto a intervento chirurgico presso la struttura. Le informazioni ottenute da questa fonte hanno così permesso di confrontare le caratteristiche basali dei due gruppi al momento dell'intervento e di aggiustare, nella fase di analisi statistica, per le eventuali differenze osservate al basale in termini di:

- Fattori di rischio cardiovascolare e co-morbilità
- Precedenti cardiovascolari
- Terapia cardiologica
- Funzionalità cardiaca
- Caratteristiche della procedura chirurgica
- Complicanze post-chirurgiche

RACCOLTA DATI RECIDIVE CORONARICHE

Al fine di valutare l'efficacia del programma di prevenzione, è stata attuata una registrazione degli eventi coronarici intercorsi a partire dalla fine del 1° anno post-CABG fino all'ultimo contatto utile al recupero delle informazioni cliniche. Le informazioni cliniche riguardanti gli eventi coronarici post CABG sono state ottenute dai registri elettronici ospedalieri (referti clinici ambulatoriali e cartelle cliniche di ricoveri), sui quali sono stati registrati gli accessi e le prestazioni cliniche di tutti gli assistiti. Per ogni paziente, il tempo massimo di osservazione è stato determinato dalla prima tra le due seguenti condizioni cliniche: recidiva coronarica, sia essa fatale o non fatale, o ultimo contatto clinico senza recidive coronariche. Per evitare *bias* relativi agli *outcomes*, durante la raccolta dati non si era a conoscenza del gruppo di appartenenza di ogni. Non sono state ricavate informazioni sulle eventuali morti avvenute nella comunità dopo il raggiungimento del tempo massimo di osservazione.

Per cogliere l'efficacia degli interventi preventivi implementati nel Programma che potrebbero plausibilmente influenzare la prognosi clinica a medio-lungo termine, abbiamo escluso dalle analisi i pazienti con un follow-up inferiore ad un anno (anche con recidive coronariche registrate durante questo periodo, verosimilmente legate a problemi tecnici nell'anastomosi chirurgica o a trombosi precoce dei graft).

OUTCOMES DELLO STUDIO

OUTCOME PRIMARIO

L'*outcome* primario di questo studio è il tempo dopo il CABG a qualsiasi recidiva coronarica spontanea e sintomatica (definita come *hard*, "dura"), compresa l'angina pectoris di qualsiasi tipo (angina pectoris stabile, instabile o non specificata), infarto miocardico acuto (STEMI, NSTEMI o infarto miocardico acuto non specificato), seguito o meno da una procedura di rivascolarizzazione (PTCA con o senza stenting o redo-CABG), o presunta morte cardiaca improvvisa.

OUTCOME SECONDARI

Poiché il tasso di test cardiologici periodici post-CABG (sia test da sforzo o di imaging coronarico) durante il follow-up potrebbe essere stato diverso tra i gruppi di studio, portando potenzialmente a procedure strumentali sbilanciate di rivascolarizzazione coronarica, le recidive coronariche asintomatiche "soft" (ischemia miocardica indotta o stenosi coronarica significativa identificata da imaging coronarico seguito o meno da una nuova procedura di rivascolarizzazione) sono state analizzate separatamente come *endpoint* secondario dello studio.

ANALISI STATISTICA

Al fine di ottimizzare il confronto tra i gruppi, i pazienti sono stati appaiati 1:1 in base ai seguenti criteri:

- Sesso
- Età al CABG (± 3 anni)
- Anno di CABG (± 5 anni)

Le variabili continue sono state espresse come media \pm deviazione standard e confrontate tra i due gruppi (Partecipanti/Controlli) con T test per campioni indipendenti. Le variabile categoriche sono state espresse come frequenza e percentuale e confrontate tra i due gruppi con il test del Chiquadro o di Fisher.

Il modello di regressione di Cox è stato implementato per studiare l'associazione tra partecipazione al programma di prevenzione e le recidive coronariche a 5 anni. I dati sono stati rappresentati come l'Hazard ratio (HR) e l'intervallo di confidenza (IC) 95%.

L'analisi Kaplan-Meier a 5 anni è stata utilizzata per generare curve di tempo ad evento per le recidive coronariche nei partecipanti al programma e nei controlli. Il test del log rank è stato utilizzato per confrontare gli strati. Le analisi sono state aggiustate per eventuali fattori confondenti, le variabili che risultavano essere diverse statisticamente significative tra i due gruppi nella tabella 1.

Tutte le analisi sono state eseguite tramite SAS Software versione 9.4, impostando un Pvalue < 0.05 come livello di significatività.

RISULTATI

SELEZIONE DEI PAZIENTI

Durante il periodo in esame sono stati eseguiti 3062 interventi di CABG. 435 soggetti avevano più di 75 anni al momento del CABG e quindi non sono stati considerati in questa analisi (Fig.8).

I rimanenti 2547 pazienti erano così suddivisi:

- 1481 residenti a meno di 100 km dal nostro centro, formando quindi la popolazione di potenziali partecipanti al Programma di Controllo del Rischio Globale
- 1066 residenti a più di 100 km dal Centro Cardiologico Monzino al momento del CABG, determinando quindi la popolazione di riferimento per l'individuazione del gruppo controllo dello studio.

I 1481 pazienti potenzialmente includibili nel Programma sono stati invitati a partecipare con le modalità precedentemente illustrate; di questi, 1062 (72%) hanno accettato l'invito, mentre 419 (28%) l'hanno rifiutato. Le motivazioni di rifiuto sono state svariate, tra cui la percezione di doversi sottoporre a troppe visite mediche, la volontà di essere assistiti da un solo medico già individuato o una riluttanza a priori nel ricevere consigli e indicazioni a modificare il proprio stile di vita.

Dopo l'esclusione dei pazienti con follow-up inferiore ad 1 anno post-CABG e l'appaiamento per sesso, anno di CABG e età al CABG (vedi sopra Analisi Statistica), i gruppi di confronto (partecipanti al programma e controlli) sono risultati di 624 soggetti ciascuno.

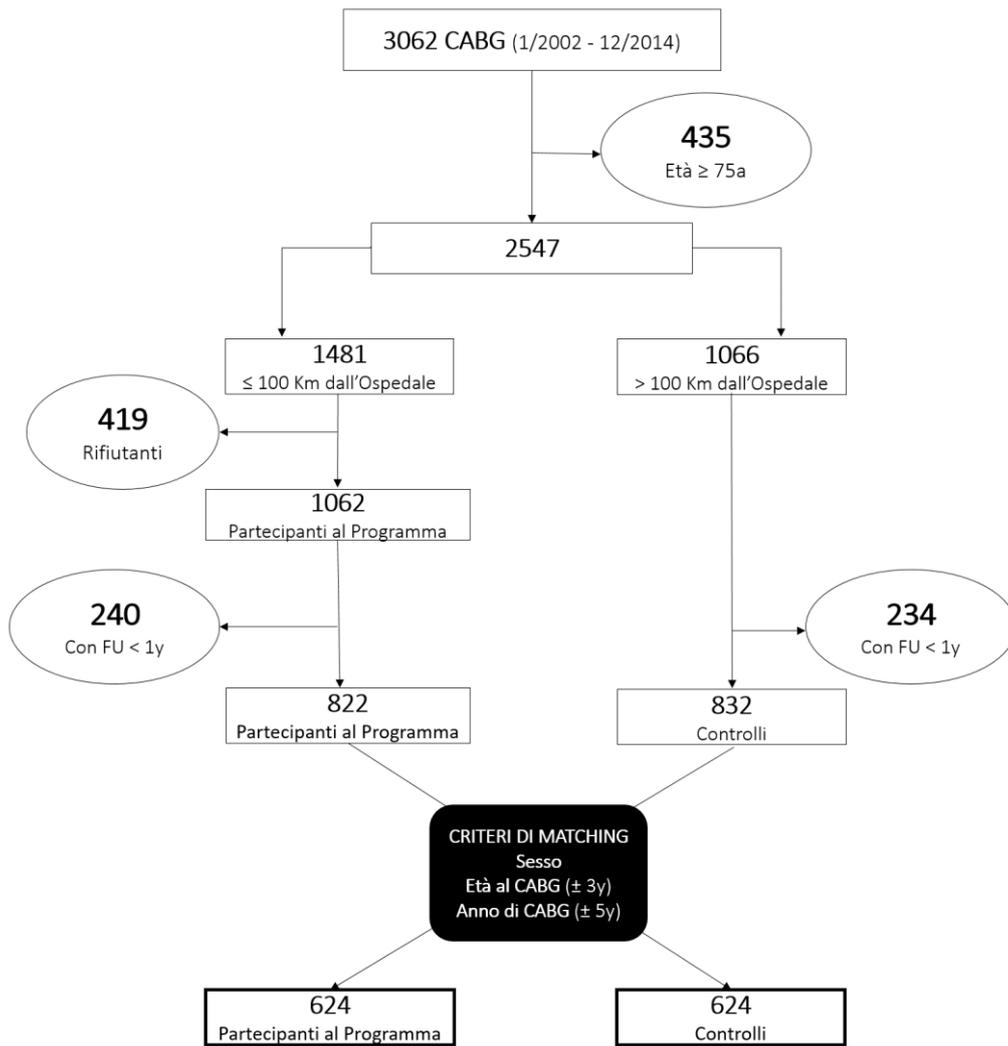


Fig. 8 – Flow chart di selezione dei pazienti sottoposti a CABG

CARATTERISTICHE BASALI DEI SOGGETTI

In Tab. 2 sono riassunte le caratteristiche pre-chirurgiche dei soggetti coinvolti nello studio, ottenute a partire dai registri operatori del Centro Cardiologico Monzino.

Entrambi i gruppi sono caratterizzati da una predominanza di soggetti di sesso maschile (89%) con una età media al CABG di 62 ± 7 anni. I gruppi non differiscono in termini di prevalenza dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolare (abitudine tabagica, dislipidemia, ipertensione, diabete), BMI e prevalenza di sovrappeso/obesità. Allo stesso modo non si registrano differenze significative riguardo la gravità della malattia coronarica di base, valutata come prevalenza di stenosi $>50\%$ del tronco comune e numero di arterie coronariche con stenosi emodinamicamente significativa, né riguardo la funzionalità renale dei soggetti (valutata in termini di creatinina plasmatica). Analizzando, al momento del CABG, l'utilizzo dei farmaci usualmente prescritti in prevenzione secondaria delle malattie cardiovascolari (statine, betabloccanti, inibitori RAAS e antiaggreganti piastrinici) non emergono differenze significative tra i due gruppi. Tuttavia va evidenziato come i soggetti appartenenti al gruppo di controllo mostrino una storia di precedenti cardiovascolari significativamente più frequente rispetto ai partecipanti al programma, in particolare per pregresso infarto del miocardio, precedenti procedure di rivascolarizzazione coronarica e malattie arteriose periferiche. L'analisi dei dati basali ha altresì sottolineato differenze significative nella funzionalità ventricolare sinistra (FE%) nonché nella classificazione NYHA per lo scompenso, entrambe favorevoli al gruppo dei partecipanti al programma di prevenzione.

Una variabile comprensiva della condizione clinica del soggetto che viene sottoposto a intervento cardiocirurgico è il suo rischio intraoperatorio, normalmente determinato tramite il calcolo dell'indice EUROSCORE, il quale ha mostrato valori medi significativamente più alti nel gruppo controllo.

Analizzando i dati relativi agli interventi chirurgici possiamo osservare come le procedure siano state simili in entrambi i gruppi relativamente ad aspetti tecnici quali l'uso della circolazione extracorporea, il tipo di innesti utilizzati (venosi e arteriosi) e l'uso di farmaci vasoattivi durante l'intervento. La valutazione dei registri ospedalieri ha mostrato altresì come in alcuni casi l'intervento di CABG sia stato combinato ad altri procedure quali la trombo-endo-arterectomia carotidea (senza differenza tra i due gruppi) o interventi (plastiche o sostituzioni) su valvole cardiache (più presenti nei pazienti del gruppo controllo).

Caratteristiche	Partecipanti (n°=624)	Controlli (n°=624)	P Value
Sesso Maschile	558 (89)	558 (89)	
Età al CABG, (media (DS), y)	62 (±7)	62 (±7)	Criteria di Matching
Anno di CABG, (mediana giorni [IC])	2726 [1642 – 3808]	2688 [1349 – 4064]	
<i>Fattori di Rischio o Comorbidità</i>			
Dislipidemia	468 (75)	468 (75)	1
Iperensione	459 (74)	443 (71)	0,3116
Diabete	151 (24)	158 (25)	0,6462
BMI (media (DS))	27,1 (±3,7)	27,01 (±3,7)	0,6716
Sovrappeso/Obesità	432 (70)	429 (69)	0,9138
Funzionalità Renale (creatinine mg/dl(DS))	1,1 (±0,25)	1,1 (±0,35)	0,7183
<i>Abitudine al Fumo di Sigaretta</i>			
Non fumatore	246 (39)	228 (37)	
Ex fumatore	220 (35)	230 (37)	0,576
Fumatore Attivo	158 (25)	166 (27)	
<i>Storia Cardiovascolare</i>			
Pregresso IMA	226 (36)	275 (44)	0,0047
Pregressa Rivascolarizzazione Coronarica	106 (17)	150 (24)	0,002
Pregresso Evento Cerebrovascolare [TIA o Stroke]	27 (4)	42 (7)	0,0632
Pregresso Evento Vascolare Periferico	48 (8)	69 (11)	0,0414
Pregressa Patologia Respiratoria [BPCO, asma, neoplasia]	26 (4)	37 (6)	0,155
<i>Terapia Farmacologica per la Prevenzione Secondaria</i>			
Antiaggreganti	356 (57)	348 (56)	0,6479
Beta Bloccanti	423 (68)	418 (67)	0,7627
Inibitori RAAS	316 (51)	323 (52)	0,6918
Statine	159 (26)	164 (26)	0,7466

<i>Funzionalità Cardiaca</i>			
Frazione di Eiezione (media (DS))	58 (±10)	56 (±11)	0,0012
EUROSCORE (media (DS))	1,23 (±0,9)	1,58 (±2,4)	<.0001
Classi NYHA III-IV	74 (13)	112 (19)	0,0149
Coinvolgimento Tronco Comune [stenosi > 50%]	107 (17)	123 (20)	0,2428
Numero di Coronarie Coinvolte [stenosi > 75%]			
1	48 (8)	68 (12)	
2	133 (23)	144 (25)	0,1178
3	402 (69)	366 (63)	
<i>Procedure Chirurgiche</i>			
Tipologia di Graft			
Grafts Arteriosi	809	771	0,8456
Grafts Venosi	1084	987	0,0569
Intervento On-pump	62 (10)	68 (11)	0,5782
Intervento Combinato con Chirurgia Valvolare	73 (11)	115 (15)	0,0009
Intervento Combinato con Chirurgia Carotidea	2 (0,3)	4 (0,6)	0,6867
Farmaci Vasoattivi e/o Pro-coagulanti	279 (62)	292 (65)	0,3682

Tab.2 - Caratteristiche dei pazienti

RECIDIVA CORONARICA - OUTCOMES PREDEFINITI

La durata del follow-up dei pazienti è stata comparabile nei i due gruppi di confronto: (mediana [Q1-Q3 25-75]: 2726 giorni [1642 – 3808] nel partecipanti al Programma e 2688 giorni [1349 – 4064] nei controlli). Per l'analisi di incidenza delle recidive il follow-up è stato interrotto a 5 anni dall'intervento di bypass aortocoronarico.

OUTCOME PRIMARIO

Nel corso dei 5 anni di follow-up post-CABG si sono registrati 34 eventi coronarici "hard" nei pazienti partecipanti al programma (5%) e 51 eventi coronarici "hard" nel gruppo controllo (8%). Gli eventi registrati, mostrati in Tab.3, mostrano una netta predominanza di eventi anginosi in entrambi i gruppi (73% degli eventi), mentre il 27% delle ricorrenze corrisponde a infarto del miocardio di diverso tipo (STEMI, NSTEMI o IMA non definito). Solo 3 delle recidive coronariche (1 nei partecipanti al programma e 2 nei controlli) sono risultate fatali durante un periodo di ricovero.

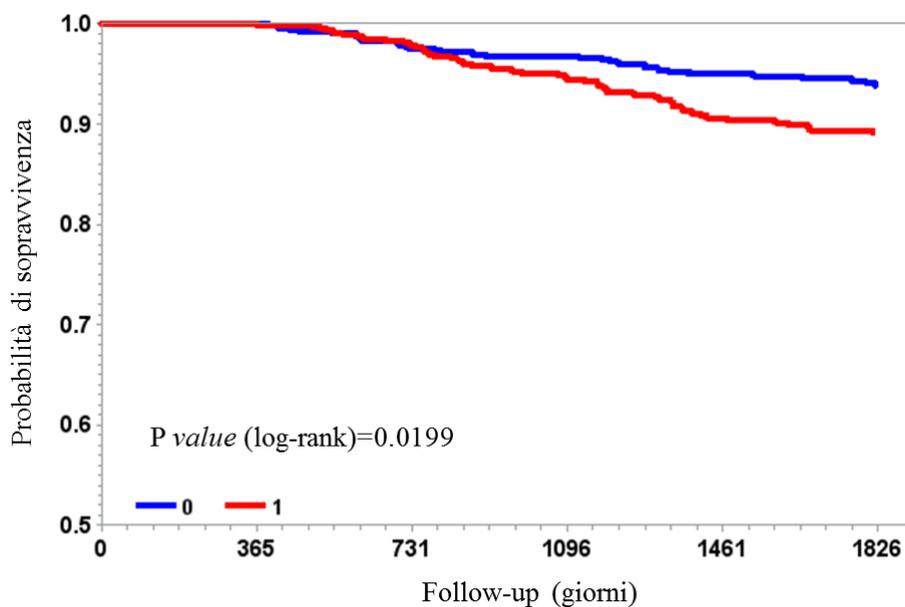


Fig. 9 - Curva di Kaplan-Meier per eventi Hard

Le curve di Kaplan-Meier hanno mostrato una significativa riduzione dell'incidenza di eventi hard a 5 anni nei pazienti partecipanti al programma di prevenzione del rischio globale (Log Rank Test $P=0.0199$). L' Hazard Ratio, pari a 0.58 (95% [CI]: 0.37 to 0.9) mostra una riduzione di circa il 42% delle recidive rispetto ai pazienti inclusi nel gruppo controllo (Fig. 9).

OUTCOME SECONDARIO

Anche nell'analisi dell'outcome secondario si evidenzia un netto risparmio di eventi a favore del gruppo intervento (48%), come sottolineato dalle curve di sopravvivenza (Fig. 10) che mostrano una differenza significativa tra i due gruppi ($P=0.0135$). Hazard Ratio= 0.52 (95% CI: 0.3 -0.9).

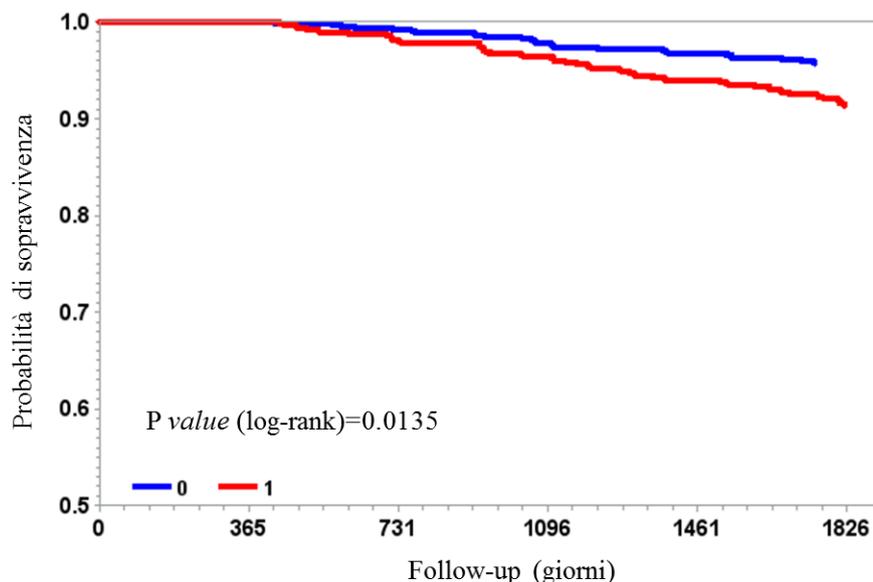


Figura 10 - Curva di Kaplan-Meier per eventi soft

Gli eventi categorizzati come soft e inclusi nell'outcome secondario comprendono l'ischemia miocardica inducibile riscontrata al test da sforzo (35 % degli eventi) e le procedure di rivascolarizzazione percutanea motivata da risultati di procedure diagnostiche (coronarografia, TAC coronarica) in soggetti asintomatici (PCI, 65% degli eventi).

Tabella 2. Recidive Coronariche

Categoria di Recidiva Coronarica	Partecipanti al Programma (n°=624)	Controlli (n°=624)
<i>Recidive Coronariche Spontanee e Sintomatiche- Eventi Hard (%)</i>		
Ogni Tipo di Infarto Miocardico Acuto	8 (24)	15 (29)
IMA Fatale	1 (3)	2 (4)
IMA non Fatale (non definito)	3 (9)	1 (2)
STEMI	0	2 (4)
NSTEMI	4 (12)	10 (20)
Angina Stabile o Instabile	26 (76)	36 (70)
Totale Eventi Hard	34	51
<i>Recidiva Coronarica Asintomatica – Eventi Soft (%)</i>		
Ischemia Miocardica Silente	16 (59)	7 (18)
PTCA di CHD Significativa Tramite Imaging	11 (41)	31 (82)
Totale Eventi Soft	27	38

Tab.3 - Recidive coronariche registrate

DISCUSSIONE

Lo studio presentato mostra chiaramente come la partecipazione ad un programma di prevenzione secondaria per il controllo del rischio cardiovascolare di pazienti sottoposti a rivascolarizzazione coronarica chirurgica mediante bypass abbia la possibilità di influire positivamente sulla loro prognosi clinica. Va sottolineato come il programma, condotto da medici specialisti in medicina interna o medici di ricerca, nutrizioniste e infermieri di ricerca, non abbia in alcun modo un ruolo sostitutivo dell'usuale follow-up cardiologico (es. visite con esami ematici, indicazioni terapeutiche, valutazione di ridotta riserva coronarica e funzionalità cardiaca), bensì un ruolo di supporto aggiuntivo al soggetto nell'affrontare e controllare i propri fattori di rischio cardiovascolare. Il confronto con il medico curante e/o specialista di riferimento di ogni soggetto e la comunicazione puntuale e tempestiva delle valutazioni e degli interventi attuati all'interno del programma è stato un aspetto rilevante del progetto.

A differenza dei trials con interventi standardizzati, il nostro programma è basato sulla pratica clinica in *real world*, e quindi adattato alle esigenze cliniche, cognitive e psicologiche dei pazienti arruolati, modulando in continuo l'intensità e le tipologie di intervento necessari e, di conseguenza, ottimizzando l'utilizzo delle risorse professionali a disposizione.

Il programma di prevenzione ha quindi operato un approccio preventivo personalizzato, volto ad ottenere un controllo a lungo termine della molteplicità di fattori di rischio cardiovascolare che caratterizzano comunemente i pazienti coronarici sottoposti a CABG. L'accettabilità dell'intervento si è dimostrata buona considerando che circa il 70% dei soggetti arruolabili ha seguito il programma di prevenzione con un follow-up mediano, nel gruppo dei partecipanti, di oltre 7 anni.

L'attività fisica, intesa come l'esercizio strutturato in periodo di riabilitazione, supervisionato da personale qualificato e svolto in ambiente protetto, non faceva parte del nostro programma di intervento. Abbiamo tuttavia intensificato azioni

motivazionali per promuovere l'adozione autonoma a lungo termine di una vita fisicamente attiva. I consigli tenevano conto della situazione personale del paziente (ad es. disponibilità di tempo libero), delle preferenze (ad es. attività sociali o individuali) e dei limiti che il paziente si imponeva. Il ballo, l'acquagym e il cammino sono state le attività più frequentemente adottate dai partecipanti al programma. L'obiettivo dell'azione preventiva, dunque, è stato quello di indurre una scelta personale e a lungo termine di adesione ad una attività fisica regolare. Questa strategia, oltre che a portare migliori risultati nel medio-lungo termine, elimina tutta una serie di limitazioni legate all'attività fisica di tipo riabilitativo (spazi idonei, attrezzature e personale dedicati, limitata considerazione delle preferenze del paziente). Inoltre, i dati in letteratura suggeriscono come non vi siano benefici clinici rilevanti tra programmi di prevenzione secondaria che includono percorsi di attività fisica strutturata supervisionata in confronto ad altri che non considerano tale intervento [104]. Anche la componente psicologica, che molti studi hanno dimostrato avere un ruolo determinante nello sviluppo e nella progressione della patologia cardiovascolare [105], non è stata affrontata con un intervento strutturato e standardizzato, a differenza di altri programmi di prevenzione cardiovascolare [104]. Tuttavia, molti dei pazienti hanno ricevuto consigli su strategie comportamentali per affrontare ansia, stress o sintomi depressivi e, dove necessario, sono stati invitati a consultare uno specialista.

I risultati riferibili all'azione preventiva, analizzati a 5 anni di follow-up, mostrano un rischio di recidiva sostanzialmente dimezzato nei partecipanti al programma di prevenzione rispetto al gruppo controllo, sia considerando eventi hard (spontanei e sintomatici) che eventi soft (ischemia inducibile o rivascolarizzazione post imaging). La scelta degli eventi hard come endpoint primario ha l'obiettivo di pesare le effettive recidive coronariche. Questo ha permesso di escludere dall'analisi tutte quelle procedure di rivascolarizzazione non direttamente legate ad eventi clinici, ma generalmente indicate ed eseguite dopo esami strumentali provocativi (test da sforzo) o di imaging cardiovascolare:

queste procedure, catalogate come soft, vanno comunque a definire l'outcome secondario. Nonostante un esito favorevole per il gruppo intervento nell'analisi a 5 anni degli eventi soft, non possiamo escludere che il numero delle procedure possa aver subito l'influenza di variazione nella pratica clinica dei diversi follow-up specialistici, estremamente mutevole tra i singoli clinici (numero e frequenza di test provocativi o imaging cardiovascolare) e comunque non standardizzata.

Partendo dalle informazioni ben note in letteratura riguardo la scarsa aderenza e persistenza dei pazienti alle sane abitudini di vita e alle terapie farmacologiche (spesso numerose), considerate tra i maggiori determinanti del ridotto controllo del rischio in prevenzione secondaria (Euroaspire, ecc.), il nostro approccio ha prestato particolare attenzione all'*empowerment* dei pazienti. Pertanto, in aggiunta alle azioni preventive basate sulle linee guida, il team responsabile del progetto si è concentrato nel trasmettere ad ogni paziente un convinto sentimento di corresponsabilità nella cura di sé stesso, senza eventuali ricompense o premi tangibili prestabiliti, ma evidenziando il peso delle decisioni personali sulla salute (es. fare attività fisica, smettere di fumare, scegliere cibi sani, assumere regolarmente le terapie prescritte, ecc).

Questa componente, determinata nell'incremento dell'azione preventiva, ha rappresentato uno degli interventi più significativi in termini di tempo-clinico utilizzato, giocando comunque un ruolo fondamentale nel processo decisionale dei pazienti.

Un indice della buona aderenza dei partecipanti alle indicazioni preventive è stata l'elevata persistenza nell'assunzione dei farmaci considerati standard nella riduzione del rischio cardiovascolare in prevenzione secondaria, quali gli antiaggreganti piastrinici e le statine. Infatti, in contrasto con la letteratura, dove è ampiamente riportato un progressivo calo di aderenza ai farmaci dopo un episodio coronarico acuto [106, 107], i nostri pazienti hanno mantenuto un'elevatissima aderenza alle terapie, mediamente superiore al 90% durante tutto il follow-up (dati non pubblicati).

LIMITAZIONI

La ricerca qui esposta presenta alcune limitazioni. Lo studio è di natura retrospettiva, dunque non randomizzato e pertanto i pazienti non sono stati assegnati casualmente ad uno dei due gruppi (partecipanti al Programma o controllo). Abbiamo altresì individuato differenze significative tra le popolazioni al momento pre-chirurgico, che includono anche variabili di severità della malattia coronarica: questo potrebbe essere dovuto alla forte attrattiva che il Centro Cardiologico Monzino, ospedale di eccellenza per le cure delle patologie cardiovascolari, può esercitare verso pazienti che abitano lontano da Milano (e quindi potenziali controlli), soprattutto nel confronto di soggetti con situazioni coronariche o cliniche più compromesse e quindi più propensi a sottoporsi a CABG in un centro di riferimento piuttosto che in ospedali locali.

Per ovviare a questo problema si è intervenuti durante l'analisi statistica, correggendo i modelli per tutte le caratteristiche significativamente diverse tra i gruppi al basale, anche se un certo grado di errore non può essere totalmente escluso.

In secondo luogo non possiamo escludere altre possibili differenze tra i soggetti aderenti al programma e quelli che hanno rifiutato di parteciparvi (ad esempio un "*healthy user bias*"). Sebbene questa limitazione potrebbe aver influenzato il risultato del presente lavoro, il problema rimane inevitabile in uno studio di *real world*, con dati derivanti necessariamente da pazienti che hanno partecipato al programma.

L'ultimo aspetto riguarda i determinati del beneficio clinico, poiché il programma prevede una serie di interventi preventivi il cui effetto individuale sull'outcome è difficilmente pesabile. Pertanto, l'efficacia del Programma deve essere considerata nella sua globalità.

CONCLUSIONI

La riduzione del rischio di recidive coronariche sintomatiche dopo bypass aortocoronarico osservata in questo studio (42%) si avvicina a quella ottenuta da altri studi caratterizzati da interventi farmacologici multitarget in pazienti ad altissimo rischio cardiovascolare [108] mentre supera ampiamente il beneficio di un intervento farmacologico intensivo su un singolo fattore di rischio cardiovascolare come, ad esempio, il colesterolo LDL [37-39] (beneficio di circa 15%-20%). Questa osservazione suggerisce che, nonostante il ruolo dell'ottimale controllo farmacologico dei fattori di rischio messo in campo, il beneficio clinico complessivo per i partecipanti al programma vada addebitato all'intervento nella sua globalità. Sebbene non sia possibile valutare il peso di ogni singolo intervento, le azioni sullo stile di vita dei pazienti e sulla consapevolezza delle migliori scelte per la propria salute è verosimilmente stato determinate per il beneficio clinico finale.

Prossimi studi saranno importanti per valutare anche l'impatto economico di programmi di prevenzione, simili a quello presentato, sui costi per la sanità, potendo già ipotizzare risparmi significativi (nuove degenze, procedure di rivascolarizzazione, riabilitazione) in confronto a spese di minore entità (costituzione di unità di prevenzione). Sarà altresì importante valutare l'effetto della partecipazione a programmi di prevenzione secondaria su indicatori della Qualità della Vita dei pazienti. Studi randomizzati, anche in popolazioni di pazienti coronarici sottoposti PTCA-stenting (peraltro oggi l'intervento di rivascolarizzazione coronarica prevalente) saranno opportuni per corroborare in forma definitiva i riscontri di questa analisi retrospettiva del *real world*.

I risultati qui illustrati ci permettono di immaginare un deciso cambio nella gestione del paziente in prevenzione secondaria, cosicché percorsi personalizzati di prevenzione a lungo termine possano diventare parte integrante della gestione sanitaria del soggetto, riconosciuta, condivisa e attuata a livello istituzionale.

BIBLIOGRAFIA

1. Organization WH: **Noncommunicable Disease - Country Profile 2018**. In.; 2018.
2. Organization WH: **World health statistics 2018**. 2018.
3. Sacco RL, Roth GA, Reddy KS, Arnett DK, Bonita R, Gaziano TA, Heidenreich PA, Huffman MD, Mayosi BM, Mendis S *et al*: **The Heart of 25 by 25: Achieving the Goal of Reducing Global and Regional Premature Deaths From Cardiovascular Diseases and Stroke: A Modeling Study From the American Heart Association and World Heart Federation**. *Circulation* 2016, **133**(23):e674-690.
4. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M: **Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016**. *European heart journal* 2016, **37**(42):3232-3245.
5. Network EH: **European Cardiovascular Disease Statistics**. 2017.
6. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, Ahmed M, Aksut B, Alam T, Alam K *et al*: **Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015**. *Journal of the American College of Cardiology* 2017, **70**(1):1-25.
7. **EPICENTRO**
8. Volpe M, Volpe R, Gallo G, Presta V, Tocci G, Folco E, Peracino A, Tremoli E, Trimarco B: **2017 Position Paper of the Italian Society for Cardiovascular Prevention (SIPREC) for an Updated Clinical Management of Hypercholesterolemia and Cardiovascular Risk: Executive Document**. *High blood pressure & cardiovascular prevention : the official journal of the Italian Society of Hypertension* 2017, **24**(3):313-329.
9. Libby P: **Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes**. *Circulation* 2001, **104**(3):365-372.
10. Wentzel JJ, Chatzizisis YS, Gijssen FJ, Giannoglou GD, Feldman CL, Stone PH: **Endothelial shear stress in the evolution of coronary atherosclerotic plaque and vascular remodelling: current understanding and remaining questions**. *Cardiovascular research* 2012, **96**(2):234-243.
11. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E: **Mechanisms of plaque formation and rupture**. *Circulation research* 2014, **114**(12):1852-1866.
12. Shah PK: **Mechanisms of plaque vulnerability and rupture**. *Journal of the American College of Cardiology* 2003, **41**(4 Suppl S):15S-22S.
13. Boudoulas KD, Triposciadis F, Geleris P, Boudoulas H: **Coronary Atherosclerosis: Pathophysiologic Basis for Diagnosis and Management**. *Progress in cardiovascular diseases* 2016, **58**(6):676-692.
14. Kannel WB: **The Framingham study**. *British medical journal* 1976, **2**(6046):1255.
15. Cannon CP: **Cardiovascular disease and modifiable cardiometabolic risk factors**. *Clinical cornerstone* 2007, **8**(3):11-28.

16. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J *et al*: **Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study.** *Lancet* 2004, **364**(9438):937-952.
17. Costantino S, Paneni F, Cosentino F: **Ageing, metabolism and cardiovascular disease.** *The Journal of physiology* 2016, **594**(8):2061-2073.
18. Sniderman AD, Furberg CD: **Age as a modifiable risk factor for cardiovascular disease.** *Lancet* 2008, **371**(9623):1547-1549.
19. Dhingra R, Vasan RS: **Age as a risk factor.** *The Medical clinics of North America* 2012, **96**(1):87-91.
20. Maas AH, Appelman YE: **Gender differences in coronary heart disease.** *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation* 2010, **18**(12):598-602.
21. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR: **Menopause and risk factors for coronary heart disease.** *The New England journal of medicine* 1989, **321**(10):641-646.
22. Towfighi A, Zheng L, Ovbiagele B: **Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence.** *Archives of internal medicine* 2009, **169**(19):1762-1766.
23. Appelman Y, van Rijn BB, Ten Haaf ME, Boersma E, Peters SA: **Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention.** *Atherosclerosis* 2015, **241**(1):211-218.
24. Shea S, Ottman R, Gabrieli C, Stein Z, Nichols A: **Family history as an independent risk factor for coronary artery disease.** *Journal of the American College of Cardiology* 1984, **4**(4):793-801.
25. Chow CK, Islam S, Bautista L, Rumboldt Z, Yusufali A, Xie C, Anand SS, Engert JC, Rangarajan S, Yusuf S: **Parental history and myocardial infarction risk across the world: the INTERHEART Study.** *Journal of the American College of Cardiology* 2011, **57**(5):619-627.
26. Sesso HD, Lee IM, Gaziano JM, Rexrode KM, Glynn RJ, Buring JE: **Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women.** *Circulation* 2001, **104**(4):393-398.
27. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB, Sr., Levy D, Murabito JM, Wang TJ, Wilson PW, O'Donnell CJ: **Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring.** *Jama* 2004, **291**(18):2204-2211.
28. Murabito JM, Pencina MJ, Nam BH, D'Agostino RB, Sr., Wang TJ, Lloyd-Jones D, Wilson PW, O'Donnell CJ: **Sibling cardiovascular**

- disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults. *Jama* 2005, **294**(24):3117-3123.
29. Grundy SM: **Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome.** *The American journal of cardiology* 1998, **81**(4A):18B-25B.
 30. Helkin A, Stein JJ, Lin S, Siddiqui S, Maier KG, Gahtan V: **Dyslipidemia Part 1--Review of Lipid Metabolism and Vascular Cell Physiology.** *Vascular and endovascular surgery* 2016, **50**(2):107-118.
 31. Chen Z, Peto R, Collins R, MacMahon S, Lu J, Li W: **Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations.** *BMJ* 1991, **303**(6797):276-282.
 32. Soran H, Dent R, Durrington P: **Evidence-based goals in LDL-C reduction.** *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2017, **106**(4):237-248.
 33. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE: **Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review.** *American journal of epidemiology* 2004, **160**(5):421-429.
 34. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, Kahn J, Afonso L, Williams KA, Sr., Flack JM: **Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis.** *Journal of the American College of Cardiology* 2012, **60**(25):2631-2639.
 35. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J *et al*: **Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials.** *Lancet* 2010, **376**(9753):1670-1681.
 36. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C: **The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials.** *Lancet* 2012, **380**(9841):581-590.
 37. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM *et al*: **Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events.** *The New England journal of medicine* 2015, **372**(16):1500-1509.
 38. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M *et al*: **Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events.** *The New England journal of medicine* 2015, **372**(16):1489-1499.
 39. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW *et al*: **Ezetimibe Added**

- to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *The New England journal of medicine* 2015, **372**(25):2387-2397.
40. Rader DJ, Hovingh GK: **HDL and cardiovascular disease.** *Lancet* 2014, **384**(9943):618-625.
 41. Kannel WB, Dawber TR, Friedman GD, Glennon WE, McNamara PM: **Risk Factors in Coronary Heart Disease. An Evaluation of Several Serum Lipids as Predictors of Coronary Heart Disease; the Framingham Study.** *Annals of internal medicine* 1964, **61**:888-899.
 42. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, Jacobs DR, Jr., Bangdiwala S, Tyroler HA: **High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies.** *Circulation* 1989, **79**(1):8-15.
 43. Boullart AC, de Graaf J, Stalenhoef AF: **Serum triglycerides and risk of cardiovascular disease.** *Biochimica et biophysica acta* 2012, **1821**(5):867-875.
 44. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, Goldberg AC, Howard WJ, Jacobson MS, Kris-Etherton PM *et al*: **Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association.** *Circulation* 2011, **123**(20):2292-2333.
 45. Organization WH: **A global brief on Hypertension - Silent killer, global public health crisis.** 2013.
 46. Kjeldsen SE: **Hypertension and cardiovascular risk: General aspects.** *Pharmacological research* 2018, **129**:95-99.
 47. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A *et al*: **2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension.** *Journal of hypertension* 2018, **36**(10):1953-2041.
 48. Leon BM, Maddox TM: **Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research.** *World journal of diabetes* 2015, **6**(13):1246-1258.
 49. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, Williams DE, Geiss L: **Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010.** *The New England journal of medicine* 2014, **370**(16):1514-1523.
 50. Skriverhaug T, Bangstad HJ, Stene LC, Sandvik L, Hanssen KF, Joner G: **Long-term mortality in a nationwide cohort of childhood-onset type 1 diabetic patients in Norway.** *Diabetologia* 2006, **49**(2):298-305.

51. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, D'Agostino RB, Sr., Pencina MJ, Vasan RS, Meigs JB, Levy D, Savage PJ: **Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart Study.** *Circulation* 2007, **115**(12):1544-1550.
52. Matheus AS, Tannus LR, Cobas RA, Palma CC, Negrato CA, Gomes MB: **Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update.** *International journal of hypertension* 2013, **2013**:653789.
53. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B: **Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes.** *The New England journal of medicine* 2005, **353**(25):2643-2653.
54. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R *et al*: **Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes.** *The New England journal of medicine* 2009, **360**(2):129-139.
55. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D *et al*: **Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes.** *The New England journal of medicine* 2008, **358**(24):2560-2572.
56. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH, Jr. *et al*: **Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes.** *The New England journal of medicine* 2008, **358**(24):2545-2559.
57. Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE: **Clinical review 2: The "metabolic memory": is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications?** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009, **94**(2):410-415.
58. Onor IO, Stirling DL, Williams SR, Bediako D, Borghol A, Harris MB, Darensburg TB, Clay SD, Okpechi SC, Sarpong DF: **Clinical Effects of Cigarette Smoking: Epidemiologic Impact and Review of Pharmacotherapy Options.** *International journal of environmental research and public health* 2017, **14**(10).
59. Services USDoHaH: **How Tobacco Smoke Causes Disease: A Report of the Surgeon General.** 2010.
60. Services USDoHaH: **The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General.** 2014.
61. Burns DM: **Cigarettes and cigarette smoking.** *Clinics in chest medicine* 1991, **12**(4):631-642.
62. Messner B, Bernhard D: **Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis.** *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2014, **34**(3):509-515.
63. Organizaztion WH: **WHO global report: Mortality attributable to tobacco.** 2012.

64. Health US: **With special feature on racial and ethnic health disparities.** 2016.
65. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, Marczak L, Mokdad AH, Moradi-Lakeh M, Naghavi M *et al*: **Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years.** *The New England journal of medicine* 2017, **377**(1):13-27.
66. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany EC, Biryukov S, Abbafati C, Abera SF *et al*: **Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013.** *Lancet* 2014, **384**(9945):766-781.
67. Rabkin SW, Mathewson FA, Hsu PH: **Relation of body weight to development of ischemic heart disease in a cohort of young North American men after a 26 year observation period: the Manitoba Study.** *The American journal of cardiology* 1977, **39**(3):452-458.
68. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP: **Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study.** *Circulation* 1983, **67**(5):968-977.
69. Plourde B, Sarrazin JF, Nault I, Poirier P: **Sudden cardiac death and obesity.** *Expert review of cardiovascular therapy* 2014, **12**(9):1099-1110.
70. Piche ME, Poirier P, Lemieux I, Despres JP: **Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity and Body Fat Distribution to Cardiovascular Disease: An Update.** *Progress in cardiovascular diseases* 2018, **61**(2):103-113.
71. Berlin JA, Colditz GA: **A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease.** *American journal of epidemiology* 1990, **132**(4):612-628.
72. Hoyert DL, Arias E, Smith BL, Murphy SL, Kochanek KD: **Deaths: final data for 1999.** *National vital statistics reports : from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System* 2001, **49**(8):1-113.
73. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, Buchner D, Ettinger W, Heath GW, King AC *et al*: **Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine.** *Jama* 1995, **273**(5):402-407.
74. Lee CD, Folsom AR, Blair SN: **Physical activity and stroke risk: a meta-analysis.** *Stroke* 2003, **34**(10):2475-2481.
75. Rogers MA: **Acute effects of exercise on glucose tolerance in non-insulin-dependent diabetes.** *Medicine and science in sports and exercise* 1989, **21**(4):362-368.

76. Kelley GA, Kelley KS, Vu Tran Z: **Aerobic exercise, lipids and lipoproteins in overweight and obese adults: a meta-analysis of randomized controlled trials.** *Int J Obes (Lond)* 2005, **29**(8):881-893.
77. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J: **Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials.** *Annals of internal medicine* 2002, **136**(7):493-503.
78. Wei M, Macera CA, Hornung CA, Blair SN: **Changes in lipids associated with change in regular exercise in free-living men.** *Journal of clinical epidemiology* 1997, **50**(10):1137-1142.
79. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ *et al*: **[2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)].** *G Ital Cardiol (Rome)* 2019, **20**(7-8 Suppl 1):1S-61S.
80. Taglieri N, Bruno AG, Bacchi Reggiani ML, D'Angelo EC, Ghetti G, Bruno M, Palmerini T, Rapezzi C, Galie N, Saia F: **Impact of coronary bypass or stenting on mortality and myocardial infarction in stable coronary artery disease.** *International journal of cardiology* 2020.
81. Alexander JH, Smith PK: **Coronary-Artery Bypass Grafting.** *The New England journal of medicine* 2016, **374**(20):1954-1964.
82. Sheldon WC, Favalaro RG, Sones FM, Jr., Effler DB: **Reconstructive coronary artery surgery. Venous autograft technique.** *Jama* 1970, **213**(1):78-82.
83. Bakaeen F: **CABG: A continuing evolution.** *Cleveland Clinic journal of medicine* 2017, **84**(12 Suppl 4):e15-e19.
84. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ *et al*: **Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease.** *The New England journal of medicine* 2009, **360**(10):961-972.
85. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR, Jr., Morel MA, Van Dyck N *et al*: **Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial.** *Lancet* 2013, **381**(9867):629-638.
86. Aggarwal B, Goel SS, Sabik JF, Shishehbor MH: **The FREEDOM trial: in appropriate patients with diabetes and multivessel coronary artery disease, CABG beats PCI.** *Cleveland Clinic journal of medicine* 2013, **80**(8):515-523.
87. Dangas GD, Farkouh ME, Sleeper LA, Yang M, Schoos MM, Macaya C, Abizaid A, Buller CE, Devlin G, Rodriguez AE *et al*: **Long-term**

- outcome of PCI versus CABG in insulin and non-insulin-treated diabetic patients: results from the FREEDOM trial.** *Journal of the American College of Cardiology* 2014, **64**(12):1189-1197.
88. Park SJ, Ahn JM, Kim YH, Park DW, Yun SC, Lee JY, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Park SW *et al*: **Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease.** *The New England journal of medicine* 2015, **372**(13):1204-1212.
 89. Makikallio T, Holm NR, Lindsay M, Spence MS, Erglis A, Menown IB, Trovik T, Eskola M, Romppanen H, Kellerth T *et al*: **Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial.** *Lancet* 2016, **388**(10061):2743-2752.
 90. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, Davis K, Killip T, Passamani E, Norris R *et al*: **Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration.** *Lancet* 1994, **344**(8922):563-570.
 91. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, Michler RE, Bonow RO, Doenst T, Petrie MC *et al*: **Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy.** *The New England journal of medicine* 2016, **374**(16):1511-1520.
 92. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, da Costa BR, Rutjes AW, Di Nisio M, Sillelta MG, Maione A, Alfonso F, Clemmensen PM *et al*: **Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis.** *BMJ* 2014, **348**:g3859.
 93. Jeremias A, Kaul S, Rosengart TK, Gruberg L, Brown DL: **The impact of revascularization on mortality in patients with nonacute coronary artery disease.** *The American journal of medicine* 2009, **122**(2):152-161.
 94. Jeon C, Candia SC, Wang JC, Holper EM, Ammerer M, Kuntz RE, Mauri L: **Relative spatial distributions of coronary artery bypass graft insertion and acute thrombosis: a model for protection from acute myocardial infarction.** *American heart journal* 2010, **160**(1):195-201.
 95. Sousa-Uva M, Neumann FJ, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ *et al*: **2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization.** *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2019, **55**(1):4-90.
 96. Sabik JF, 3rd, Blackstone EH, Gillinov AM, Smedira NG, Lytle BW: **Occurrence and risk factors for reintervention after coronary artery bypass grafting.** *Circulation* 2006, **114**(1 Suppl):I454-460.
 97. Noyez L: **The evolution of repeat coronary artery surgery.** *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the*

- Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2009, **5 Suppl D**:D30-33.
98. Escaned J: **Secondary revascularization after CABG surgery.** *Nature reviews Cardiology* 2012, **9**(9):540-549.
 99. Goldman S, Zadina K, Moritz T, Ovitt T, Sethi G, Copeland JG, Thottapurathu L, Krasnicka B, Ellis N, Anderson RJ *et al*: **Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study.** *Journal of the American College of Cardiology* 2004, **44**(11):2149-2156.
 100. Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA: **Patencies of 2127 arterial to coronary conduits over 15 years.** *The Annals of thoracic surgery* 2004, **77**(1):93-101.
 101. Lenzen MJ, Boersma E, Bertrand ME, Maier W, Moris C, Piscione F, Sechtem U, Stahle E, Widimsky P, de Jaegere P *et al*: **Management and outcome of patients with established coronary artery disease: the Euro Heart Survey on coronary revascularization.** *European heart journal* 2005, **26**(12):1169-1179.
 102. Brilakis ES, Rao SV, Banerjee S, Goldman S, Shunk KA, Holmes DR, Jr., Honeycutt E, Roe MT: **Percutaneous coronary intervention in native arteries versus bypass grafts in prior coronary artery bypass grafting patients: a report from the National Cardiovascular Data Registry.** *JACC Cardiovascular interventions* 2011, **4**(8):844-850.
 103. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Straka Z, Piegas LS, Avezum A, Akar AR, Lanus Zanetti F *et al*: **Five-Year Outcomes after Off-Pump or On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting.** *The New England journal of medicine* 2016, **375**(24):2359-2368.
 104. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA: **Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease.** *Annals of internal medicine* 2005, **143**(9):659-672.
 105. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, Carney RM, Doering LV, Frasure-Smith N, Freedland KE, Jaffe AS, Leifheit-Limson EC, Sheps DS *et al*: **Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association.** *Circulation* 2014, **129**(12):1350-1369.
 106. Yusuf S, Islam S, Chow CK, Rangarajan S, Dagenais G, Diaz R, Gupta R, Kelishadi R, Iqbal R, Avezum A *et al*: **Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey.** *Lancet* 2011, **378**(9798):1231-1243.

107. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS: **Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients.** *The American journal of medicine* 2012, **125**(9):882-887 e881.
108. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O: **Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes.** *The New England journal of medicine* 2008, **358**(6):580-591.