

# Linee guida per la valutazione del rischio cardiovascolare e la terapia ipocolesterolemizzante

Antonino Cartabellotta<sup>1\*</sup>, Lora Accettura<sup>2</sup>, Luigi Santoiemma<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Medico, Fondazione GIMBE, <sup>2</sup>Medico in Formazione, Corso di Formazione in Medicina Generale, Regione Puglia, <sup>3</sup>Medico di Medicina Generale, ASL Bari

Le malattie cardiovascolari (CV) rappresentano la principale causa di morte in Inghilterra e nel Galles (quasi 1/3 dei decessi). Si è reso necessario un aggiornamento delle linee guida del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) pubblicate nel 2008<sup>1</sup> alla luce delle nuove evidenze disponibili su: efficacia/sicurezza delle statine, rapporto costo/efficacia modificato dalla disponibilità di un maggior numero di molecole generiche<sup>2</sup>, effetti della combinazione di statine con altri ipolipemizzanti<sup>3-5</sup> e nuovi strumenti di valutazione del rischio CV<sup>6</sup>. L'aggiornamento delle linee guida include la valutazione del rischio CV e l'adozione di misure per controllare la dislipidemia nei pazienti con diabete di tipo 1 e 2 e malattia renale cronica.

Questo articolo riassume le più recenti raccomandazioni NICE<sup>7</sup> che si basano su una revisione sistematica delle migliori evidenze disponibili e sull'esplicita considerazione della costo-efficacia degli interventi sanitari. Quando le evidenze sono limitate, le raccomandazioni si basano sull'esperienza del gruppo che ha prodotto la linea guida — *Guidelines Development Group* (GDG) — e sulle norme di buona pratica clinica. I livelli di evidenza delle raccomandazioni cliniche sono indicati in corsivo tra parentesi quadre.

## 1. Valutazione del rischio cardiovascolare

- Utilizzare lo strumento QRISK2 per valutare il rischio CV nella popolazione generale, inclusi i pazienti con diabete di tipo 2.
- Il QRISK2 non può essere utilizzato in soggetti di età superiore a 84 anni.
- Non utilizzare gli strumenti di valutazione del rischio disponibili nelle condizioni in cui risultano poco affidabili:
  - diabete di tipo 1
  - velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) < 60 ml/min/1,73 mq o albuminuria o entrambi
  - malattia CV pre-esistente
  - ipercolesterolemia familiare o altre malattie ereditarie del metabolismo lipidico.
- Utilizzare il giudizio clinico per interpretare i punteggi del rischio CV che forniscono spesso valori approssimativi.
- Il rischio CV potrebbe essere sottostimato nei soggetti con alcune comorbidità o in terapia per altre patologie:
  - trattamento per HIV
  - gravi problemi di salute mentale
  - farmaci che possono causare dislipidemia, quali an-

tipsicotici, corticosteroidi o immunosoppressori

- patologie infiammatorie sistemiche, come il lupus eritematoso sistemico
- farmaci antipertensivi o ipolipemizzanti
- recente disassuefazione al fumo
- obesità severa (BMI > 40).

[Raccomandazioni basate su studi di coorte di bassa qualità e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

### 1.1. Comunicazione al paziente della valutazione del rischio e del piano terapeutico

- Durante la visita dedicare un tempo adeguato e utilizzare un linguaggio semplice per fornire informazioni sulla valutazione del rischio CV.
- Informare il paziente sul rischio CV assoluto e sui benefici/rischi di un intervento in un periodo di 10 anni attraverso:
  - presentazione di specifici rischi e benefici
  - illustrazione numerica del rischio assoluto di eventi
  - uso di diagrammi e testi appropriati.
- Per coinvolgere attivamente i pazienti nella riduzione del loro rischio CV:
  - chiedere cosa gli è stato già eventualmente comunicato sul proprio rischio CV e cosa ne pensano a riguardo
  - sondare le loro convinzioni riguardo a cosa determini le loro future condizioni di salute perchè può influire sulla loro capacità di impegnarsi a modificare il proprio profilo di rischio CV
  - valutare la disponibilità a modificare il proprio stile di vita (dieta, attività fisica, fumo, alcool), a sottoporsi a indagini diagnostiche e ad assumere farmaci a lungo

**Citazione.** Cartabellotta A, Accettura L, Santoiemma L. Linee guida per la valutazione del rischio cardiovascolare e la terapia ipocolesterolemizzante. Evidence 2015;7(3): e1000106.

**Pubblicato** 10 marzo 2015

**Copyright.** © 2015 Cartabellotta. Questo è un articolo open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

**Fonti di finanziamento.** Nessuna.

**Conflitti d'interesse.** Nessuno dichiarato

**Provenienza.** Non commissionato, non sottoposto a peer-review.

\* E-mail: nino.cartabellotta@gimbe.org

termine

- informarli dei possibili scenari futuri basati sulle migliori evidenze disponibili
- coinvolgerli nello sviluppo di un piano di trattamento condiviso
- verificare che il paziente abbia ben compreso tutto ciò di cui si è discusso.

[Raccomandazioni basate sull'esperienza e l'opinione del GDG]

## 1.2. Dieta per la prevenzione cardiovascolare

- Tenere conto delle condizioni del singolo paziente (es. trattamento farmacologico, comorbidità, stili di vita) nel fornire consigli sulla dieta.
- È necessario invitare i pazienti a rischio CV o affetti da patologie CV a:
  - ridurre l'assunzione di grassi saturi di origine animale, che riduce anche i livelli di grassi monoinsaturi
  - sostituire i grassi saturi e monoinsaturi con olio d'oliva o olio di colza e utilizzarli nella preparazione dei cibi
  - preferire farinacei integrali
  - ridurre l'assunzione di zucchero e prodotti alimentari contenenti zuccheri raffinati, compreso il fruttosio
  - consumare ogni giorno almeno cinque porzioni di frutta e verdura
  - consumare almeno due porzioni di pesce alla settimana, di cui una porzione di pesce azzurro (le donne in gravidanza dovrebbero limitare il pesce azzurro a non più di due porzioni a settimana ed evitare marlin, squaliformi e pesce spada)
  - consumare almeno 4-5 porzioni alla settimana di noci, semi e legumi non salati.
- Non consigliare alimenti o integratori arricchiti di steroli e stanoli vegetali, in assenza di evidenze sulla riduzione del rischio CV.

[Raccomandazioni basate su studi di coorte di bassa qualità e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

## 2. Valutazione del profilo lipidico e consulto specialistico

- Eseguire un profilo lipidico completo (colesterolo totale, HDL e non HDL e trigliceridi) prima di iniziare la terapia ipolipemizzante. Non è necessario prelevare un campione a digiuno.
- I livelli ematici dei lipidi da soli non sono sufficienti per valutare la probabilità di un disordine lipidico familiare, ma devono essere interpretati alla luce dell'esame clinico e dell'anamnesi familiare. È necessario escludere possibili cause secondarie comuni di dislipidemia (es. eccesso di alcol, diabete non controllato, ipotiroidismo, epatopatie, sindrome nefrosica) prima dell'invio allo specialista.
- Se la concentrazione di colesterolo totale è >290 mg/dl, in presenza di una storia familiare di malattia coronarica precoce, prendere in considerazione l'ipotesi di una ipercolesterolemia familiare<sup>8</sup>.
- Se la concentrazione di colesterolo totale è >348 mg/dl o quella di colesterolo non-HDL è >290 mg/dl, richiedere un consulto specialistico, anche in assenza di parenti di primo grado affetti da malattia coronarica precoce.
- Se la concentrazione di trigliceridi è >1770 mg/dl e non è imputabile a eccesso di alcol o a scarso controllo glicemico, indirizzare il paziente a cure specialistiche.
- Se la concentrazione di trigliceridi è 885-1770 mg/dl, ripetere la misurazione con un test a digiuno tra 5 e 15 giorni dopo il primo test. Consultare uno specialista se la concentrazione di trigliceridi rimane >885 mg/dl.
- Nei pazienti con concentrazione di trigliceridi 398-876 mg/dl, il rischio CV può essere sottovalutato dagli strumenti di valutazione del rischio.

[Raccomandazioni basate sull'esperienza e l'opinione del GDG]

## 3. Terapia con statine

In queste linee guida le statine sono raggruppate in tre categorie in base alla percentuale di riduzione del colesterolo LDL. Questa classificazione è stata concordata dal GDG sulla base dell'analisi della letteratura (tabella)<sup>9</sup>.

- La decisione sull'opportunità di avviare il trattamento con statine deve essere presa dopo un colloquio infor-

Tabella. Dosaggio e intensità delle statine

	Dosaggio giornaliero				
	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Fluvastatina			21% <sup>a</sup>	27% <sup>a</sup>	33% <sup>b</sup>
Pravastatina		20%	24% <sup>a</sup>	29% <sup>a</sup>	
Simvastatina*		27% <sup>a</sup>	32% <sup>b</sup>	37% <sup>b</sup>	42% <sup>c</sup>
Atorvastatina		37% <sup>b</sup>	43% <sup>c</sup>	49% <sup>c</sup>	55% <sup>c</sup>
Rosuvastatina	38% <sup>b</sup>	43% <sup>c</sup>	48% <sup>c</sup>	53% <sup>c</sup>	

<sup>a</sup>Bassa intensità: riduzione 20-30% del LDL-C

<sup>b</sup>Media intensità: riduzione 31-40% del LDL-C

<sup>c</sup>Alta intensità: riduzione oltre il 40% del LDL-C

\*Rischio aumentato di miopatia con 80 mg di simvastatina. Tale dosaggio dovrebbe essere usato in pazienti con severa ipercolesterolemia e ad alto rischio di complicanze CV che non hanno raggiunto il loro obiettivo terapeutico a dosi più basse, solo se i benefici assestati sono maggiori dei potenziali rischi

mativo tra medico e paziente sui rischi e benefici del trattamento, tenendo conto dei possibili effetti positivi di modifiche dello stile di vita, delle preferenze informate del paziente, di comorbidità, politerapia, stato di fragilità e aspettativa di vita.

- Prima di iniziare il trattamento con statine eseguire esami ematochimici di base e un esame clinico e trattare comorbidità e cause secondarie di dislipidemia. Includere nella valutazione:

- abitudine al fumo
- consumo di alcol
- pressione arteriosa<sup>10</sup>
- indice di massa corporea o altra misura per valutare il grado di obesità<sup>11</sup>
- colesterolo totale, HDL e non-HDL e trigliceridi
- emoglobina glicata (HbA1c)
- funzionalità renale e stima della velocità di filtrazione glomerulare
- transaminasi
- TSH.

*[Raccomandazioni basate sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

### 3.1. Prevenzione primaria

- Discutere i benefici della modifica degli stili di vita e eseguire una rivalutazione del rischio CV dopo che il paziente ha provato a cambiare lo stile di vita. Se la modifica degli stili di vita è inefficace o inappropriata, iniziare il trattamento con statine per la prevenzione primaria. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

- Prescrivere atorvastatina 20 mg per la prevenzione primaria ai soggetti con un rischio CV  $\geq 10\%$  a 10 anni (stimato con il QRISK2). *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da alta a moderata da trial controllati randomizzati, su un'analisi di costo-efficacia e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

#### 3.1.1. Pazienti con diabete di tipo 1

- Prescrivere atorvastatina 20 mg per la prevenzione primaria di patologie CV a pazienti con diabete di tipo 1 di età > 40 anni, affetti da diabete da oltre 10 anni, con nefropatia nota o altri fattori di rischio CV. *[Raccomandazione basata e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

#### 3.1.2. Pazienti con diabete di tipo 2

- Prescrivere atorvastatina 20 mg per la prevenzione primaria di patologie CV a pazienti con diabete di tipo 2, con un rischio CV del 10% o superiore a 10 anni (stimato con il QRISK2). *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da elevata a moderata da trial controllati randomizzati, su un'analisi di costo-efficacia e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

### 3.2. Prevenzione secondaria

- Iniziare il trattamento con statine per la prevenzione CV secondaria con atorvastatina 80 mg.
- Utilizzare un dosaggio più basso di atorvastatina in caso di possibili interazioni farmacologiche (es. con claritromicina, azolici sistemici e antimicotici) o di un elevato rischio di effetti collaterali (es. pazienti anziani o con scarsa massa muscolare o con alterata funzionalità renale) o in base alle preferenze del paziente.

*[Raccomandazioni basate su evidenze di qualità da elevata a moderata da trial controllati randomizzati, su un'analisi di costo-efficacia e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

- Non ritardare la terapia per gestire fattori di rischio modificabili. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

### 4. Pazienti con malattia renale cronica

- Prescrivere atorvastatina 20 mg per la prevenzione primaria e secondaria di patologie CV a pazienti con insufficienza renale cronica. Aumentare il dosaggio, se il colesterolo non HDL non si riduce almeno del 40% e se la eGFR è  $\geq 30$  mL/min/1.73 mq. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da alta a moderata da trial controllati randomizzati, su un'analisi di costo-efficacia e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

### 5. Follow up dei soggetti in terapia con statine

- Dosare il colesterolo totale, HDL e non HDL in tutti i soggetti in trattamento con statine ad alta intensità dopo 3 mesi di trattamento e puntare a una riduzione >40% del colesterolo non HDL.

- Se il colesterolo non HDL non si riduce almeno del 40%, verificare l'aderenza e i tempi di assunzione, ottimizzandoli alla dieta e allo stile di vita. Considerare un aumento del dosaggio se il paziente ha iniziato con meno di 80 mg di atorvastatina ed è a più alto rischio di sviluppare malattie CV a causa di comorbidità o in base allo score di rischio o al giudizio clinico.

- Con i pazienti stabili trattati con statine a bassa o media intensità discutere dei benefici e dei potenziali rischi della terapia con statine ad alta intensità e prendere una decisione condivisa.

- Rivalutare annualmente tutti i farmaci assunti dai pazienti che assumono le statine:

- utilizzare questa opportunità per verificare l'aderenza ai farmaci, la modifica dello stile di vita e dei fattori di rischio CV.
- per una discussione informata considerare la necessità di un dosaggio annuale del colesterolo non HDL.

*[Raccomandazioni basate sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

### 6. Consigli e monitoraggio degli effetti collaterali

- Informare i soggetti in terapia con statine che alcuni farmaci, alimenti e integratori possono interferire con le statine e consigliare di leggere il foglietto illustrativo, o rivolgersi a un farmacista o a un medico prima di iniziare il trattamento con altri farmaci o integratori.
- Ricordare di riprendere l'assunzione delle statine, se il paziente ne ha interrotto l'uso per interazioni farmacologiche o per il trattamento di malattie intercorrenti.
- Prima di prescrivere una statina, chiedere al paziente se ha dolori muscolari persistenti, generalizzati e inspiegabili, indipendentemente dal fatto che siano stati correlati con l'eventuale precedente assunzione di farmaci ipolipemizzanti. Se presenti, misurare i livelli di creatina chinasi (CPK):
  - se i livelli di CPK sono oltre cinque volte i valori normali, ripetere la misurazione entro 5-7 giorni. Se i livelli di CPK si mantengono oltre cinque volte i valori normali, non iniziare la terapia con statine
  - se i livelli di CPK risultano aumentati, ma meno di cinque volte il limite superiore della norma, iniziare il trattamento con statine a un dosaggio inferiore.
- Invitare il paziente in trattamento con statine a consultare un medico, se insorgono sintomi muscolari (dolore, dolorabilità o debolezza). In questo caso misurare la CPK.
- Se un paziente che ha sempre ben tollerato le statine riferisce dolore o debolezza muscolare, escludere altre possibili cause di dolore muscolare e aumento della CPK. Non dosare la CPK di routine in soggetti asintomatici in trattamento con statine.
- Dosare le transaminasi prima di iniziare la terapia con statine e dopo 3 e 12 mesi dall'inizio del trattamento, ma non ulteriormente in assenza di indicazioni cliniche.
- Non escludere dalla terapia con statine i pazienti con livelli di transaminasi aumentate entro tre volte il limite superiore della norma.
- Non interrompere la terapia con statine nei pazienti con aumento della glicemia o della HbA1c.
- Le statine sono controindicate in gravidanza. Informare le donne in età fertile del potenziale rischio teratogeno di tali farmaci, invitandole a interrompere l'assunzione se esiste la possibilità di una gravidanza. Inoltre, avvisare le donne che programmano una gravidanza di interrompere l'assunzione della statina almeno tre mesi prima del concepimento e di non assumere il farmaco sino al termine dell'allattamento al seno.

*[Raccomandazioni basate su evidenze di qualità da alta a moderata da trial controllati randomizzati e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

## 7. Intolleranza alle statine

- Mirare a trattare i pazienti con la dose massima tollerata di statina.
- Informare i pazienti che ogni statina a qualsiasi dosaggio riduce il rischio di patologie CV. In caso di insorgenza

di effetti collaterali durante l'assunzione di statine ad alta intensità, discutere le seguenti strategie:

- interrompere il trattamento e provare a ricominciare quando i sintomi sono regrediti per verificare se i sintomi sono legati alla statina
  - ridurre il dosaggio all'interno dello stesso gruppo di intensità
  - sostituire la statina con una appartenente ad un gruppo di minore intensità.
- Consultare lo specialista per altre opzioni terapeutiche per pazienti ad alto rischio di patologie CV (es. malattia renale cronica, diabete di tipo 1, diabete di tipo 2, dislipidemie genetiche) e per quelli con patologie CV intolleranti a tre diverse statine. Il consulto può essere telefonico, con valutazione a distanza, o con visita specialistica.
  - Non prescrivere il coenzima Q10 e la vitamina D per aumentare l'aderenza o ridurre gli eventi avversi muscolari correlati al trattamento con statine, perché non vi è alcuna evidenza di beneficio.

*[Raccomandazioni basate su evidenze di bassa qualità da trial controllati randomizzati e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

## 8. Altri farmaci

- Non prescrivere abitualmente fibrati, acido nicotinicco, farmaci sequestranti gli acidi biliari (resine a scambio anionico) o composti a base di omega-3, da soli o in combinazione con una statina, per la prevenzione delle malattie CV, perché non vi è alcuna evidenza di beneficio. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da elevata a molto bassa da trial controllati randomizzati e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

## 9. Potenziali ostacoli all'implementazione

Queste raccomandazioni introducono come parametro di riferimento il dosaggio del colesterolo non HDL, piuttosto che del colesterolo LDL e riducono la soglia di costo-efficacia delle statine in prevenzione primaria. Nel Regno Unito i soggetti che possono essere trattati con statine saranno identificati tramite con il NHS Health Check, un programma di screening universale per le persone di età compresa tra 40 e 70 anni, finalizzato ad identificare i pazienti con un alto rischio di sviluppare malattie CV, diabete o malattie renali<sup>12</sup>.

Sempre più persone chiederanno spiegazioni esaustive sul loro rischio CV, consigli sullo stile vita, informazioni su potenziali benefici e rischi e monitoraggio degli effetti collaterali. Sono stati sviluppati strumenti per aiutare a spiegare il rischio CV e i potenziali benefici del trattamento<sup>13</sup>; il NICE sta attualmente sviluppando un sistema di supporto decisionale per il paziente, basato sulla valutazione del rischio CV e sulla prevenzione della malattie CV.

È stata condotta un'analisi di costo-efficacia per con-



frontare le statine ad alta, media e bassa intensità vs placebo nella prevenzione primaria; nessun trial sulla modifica del rischio CV totale ha valutato contemporaneamente stili di vita e terapia farmacologica. L'analisi di costo-efficacia ha preso in considerazione anche gli altri costi oltre al prezzo del farmaco (es. consultazioni con il medico di medicina generale, test biochimici iniziali e di follow-up). Le statine ad alta intensità sono risultate costo-efficaci con una soglia di costo-efficacia di € 25.040 per anno di vita guadagnato aggiustato per qualità (QALY), in confronto a tutte le altre opzioni per la prevenzione secondaria. Le statine ad alta intensità sono risultate costo-efficaci anche per la prevenzione primaria nei pazienti con livelli di rischio CV al di sopra delle soglie che variano per età e sesso dal 2,4% al 7,3% per atorvastatina 20 mg e dal 3,4% al 11,6% per atorvastatina 80 mg.

#### 10. Quali raccomandazioni per la ricerca futura?

Il GDG ha identificato le seguenti priorità per la ricerca futura:

- Qual è l'efficacia della valutazione della sola età e di altri fattori di rischio, rispetto alla valutazione standardizzata del rischio multifattoriale, per identificare le persone ad alto rischio di sviluppare malattie CV?
- Quando si valuta la costo-efficacia delle statine per ridurre il rischio di malattie CV, la previsione è migliorata dall'uso di un database ricavato da meta-analisi basate su pazienti individuali piuttosto che da quelle che aggregano i risultati di singoli studi?
- Nei pazienti anziani, qual è l'efficacia della terapia con statine?
- Nei pazienti con diabete di tipo 1 qual è l'efficacia delle statine e di altri trattamenti che riducono il colesterolo LDL?
- Nei pazienti senza malattie CV note, qual è l'efficacia e la frequenza di eventi avversi della terapia con atorvastatina 20 mg/die, rispetto a 40 mg/die e a 80 mg/die?

#### BIBLIOGRAFIA

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. (Clinical guideline 67) May 2008. Disponibile a: [www.nice.org.uk/guidance/CG67](http://www.nice.org.uk/guidance/CG67). Ultimo accesso 10 marzo 2015.
2. Baigent C, Blackwell I, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalrao N, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. 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;376:1670-81.
3. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al; ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
4. Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Díaz R, Dyal L, Jung H,

et al; ORIGIN Trial Investigators. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:309-18.

5. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, et al; AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-67.

6. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008;336:1475-82.

7. National Institute for Health and Care Excellence. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. (Clinical guideline 181) July 2014. Disponibile a: [www.nice.org.uk/guidance/CG181](http://www.nice.org.uk/guidance/CG181). Ultimo accesso 10 marzo 2015.

8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Identification and management of familial hypercholesterolaemia (FH). (Clinical guideline 71) August 2008. Disponibile a: [www.nice.org.uk/guidance/CG071](http://www.nice.org.uk/guidance/CG071). Ultimo accesso 10 marzo 2015.

9. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1423.

10. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension: the clinical management of primary hypertension in adults. (Clinical guideline 127) August 2011. [www.nice.org.uk/guidance/CG127](http://www.nice.org.uk/guidance/CG127). Ultimo accesso 10 marzo 2015.

11. National Institute for Health and Clinical Excellence. Obesity: the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children. (Clinical guideline 43). December 2006. [www.nice.org.uk/guidance/CG43](http://www.nice.org.uk/guidance/CG43).

12. Department of Health. Putting prevention first. NHS Health Check: vascular risk assessment and management best practice guidance. 2013. [www.nhshealthcheck.nhs.uk](http://www.nhshealthcheck.nhs.uk). Ultimo accesso 10 marzo 2015.

13. Joint British Societies recommendations on the prevention of cardiovascular disease. JBS3 risk calculator 2014. Disponibile a: [www.jbs3risk.com/pages/risk\\_calculator.htm](http://www.jbs3risk.com/pages/risk_calculator.htm). Ultimo accesso 10 marzo 2015.