

LO STUDIO CHECK

(Cholesterol and Health: Evaluation, Control and Knowledge): distribuzione dei fattori di rischio e prevalenza delle malattie cardiovascolari in un campione rappresentativo della popolazione italiana

ELENA TRAGNI^{1,2}, ALESSANDRO FILIPPI³, MANUELA CASULA^{1,2}, OVIDIO BRIGNOLI³, CLAUDIO CRICELLI³, ANDREA POLI¹, ALBERICO L. CATAPANO^{1,2}

¹Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano;

²Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano;

³Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)

INTRODUZIONE

Le malattie cardiovascolari (CVD) rappresentano nel nostro Paese, come in tutto il mondo industrializzato, la principale causa di disabilità, invalidità e morte.

Morbilità cardiovascolare

Le CVD sono ubiquitarie. I dati del progetto WHO-MONICA (*Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease*) [Tunstall-Pedoe, 1999], raccolti in 21 stati, mostrano un tasso medio di malattie coronariche (CHD) pari a 434 per 100.000 persone, con una fatalità a 28 giorni del 49%. Secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), 15 milioni di persone ogni anno sono colpiti da ictus; di questi, 5 milioni restano con invalidità permanente [WHO, 2004]. In Nord-America, Europa, Asia e Australia e nelle nazioni in via di sviluppo, gli uomini mostrano una prevalenza di CVD più alta rispetto alle donne [Arciero, 2004]; tuttavia la proporzione di donne con patologie clinicamente ed angiograficamente significative è notevolmente aumentata negli ultimi 20 anni. Complessivamente, l'incidenza di CVD, in particolare di malattie coronariche, è diminuita negli uomini, mentre nelle donne è rimasta costante [Tunstall-Pedoe, 1999].

L'*American Heart Association* (AHA) [Rosamond, 2007] ha recentemente rilevato che negli Stati Uniti un adulto su tre è affetto da una patologia cardiovascolare. Il tasso medio annuale di incidenza di un evento CV maggiore negli uomini cresce da

7 per 1000 persone tra i 35 ed i 44 anni a 68 per 1000 persone oltre gli 85 anni. Per le donne, tassi paragonabili si evidenziano 10 anni più tardi, ma le differenze con l'altro sesso diminuiscono col progredire dell'età.

I dati del progetto WHO-MONICA sulle coorti europee (29 popolazioni in 16 stati) hanno mostrato che l'incidenza di eventi coronarici è più alta in Europa settentrionale, centrale e orientale rispetto a quella delle popolazioni meridionali e occidentali. Il tasso medio di incidenza (espresso come numero di eventi per 100.000 persone) era 442 negli uomini e 151 nelle donne, con una fatalità del 48,9% e del 53,8%, rispettivamente [Petersen, 2005].

In Italia nel 1990 il numero dei casi prevalenti di eventi coronarici maggiori era di 278.746 fra gli uomini e di 75.938 nelle donne. Nel 2000 questi numeri sono saliti a 289.600 per gli uomini e 77.928 per le donne [Gruppo di Ricerca del Progetto Registro per gli Eventi Coronarici e Cerebrovascolari, 2005]. I tassi di attacco (somma di nuovi casi di malattia e di recidive in una determinata popolazione per un determinato periodo di tempo) sono più alti negli uomini: il tasso di attacco medio aggiustato per età nel 1998 era 33,9 per 10.000 negli uomini e 9,1 per 10.000 nelle donne; al contrario, la fatalità a 28 giorni risultava più alta nelle donne (35,5% contro 27,3%).

Si stima che nel 2000 si siano verificati 51.874 nuovi eventi coronarici negli uomini di età compresa fra 25 e 84 anni, e 26.934 nelle donne della stessa età. Il tasso di incidenza standardizzato (TSE) è stato di 227,3 eventi ogni 100 mila uomini e di 97,9 eventi ogni 100 mila donne. Se si considera la popolazione ultrasessantacinquenne, alcuni eventi CV, come l'infarto del miocardio, hanno mostrato un aumento della percentuale d'incidenza negli ultimi anni [ISTAT, 2007 a].

La notevole prevalenza globale della patologia

Indirizzo per la corrispondenza

Elena Tragni

SEFAP

Dipartimento di Scienze Farmacologiche

Università degli Studi di Milano

Via Balzaretti, 9 - 20133 Milano

E-mail: elena.tragni@unimi.it

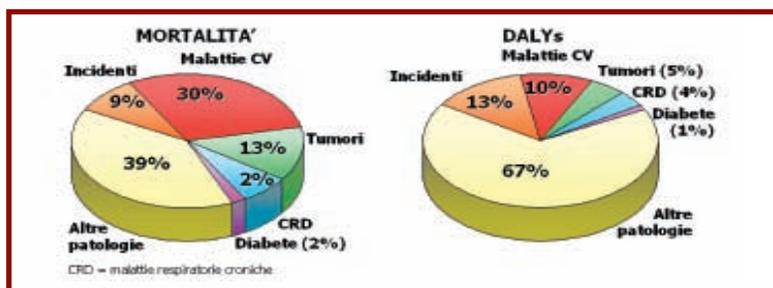


FIGURA 1
Principali cause di morte e DALYs nel mondo. (WHO 2005).

cardiovascolari è aggravata dall'aumento dell'incidenza prevista nei prossimi anni. Dalle osservazioni dell'*Euro Heart Survey* [European Society of Cardiology, 2006] emerge che la prevalenza di queste malattie, specie tra gli anziani, è destinata ad aumentare parallelamente all'invecchiamento della popolazione e che il loro impatto complessivo in termini di morbilità, mortalità e conseguenze socio-economiche sarà sempre più evidente nei pazienti in età avanzata. In effetti, la popolazione europea sta invecchiando rapidamente. Nel 2004 il 13,7% degli europei aveva più di 65 anni, percentuale doppia di quella calcolata a livello mondiale. Questo dato riflette una aspettativa di vita più lunga, in parte derivante dalla bassa mortalità età-specifica delle malattie cardiovascolari.

Si prevede che la percentuale di ultrasessantacinquenni raddoppierà entro il 2050 e diminuirà quella dei soggetti al di sotto dei 24 anni; il medesimo trend è atteso in America, mentre in Giappone ci si aspetta un aumento della popolazione più giovane. In Europa, questo comporterà da un lato una potenziale riduzione della crescita economica e dall'altro un aumento dei costi di sanità pubblica.

Mortalità cardiovascolare

Sebbene i tassi di mortalità standardizzati per età siano diminuiti negli ultimi 30 anni in Europa

Occidentale e in Nord-America, sono notevolmente aumentati nelle nazioni a medio reddito (Europa Orientale e Cina). Questi trend sono simili negli uomini e nelle donne [Levi, 2002].

Secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, nel 2003 16,7 milioni di persone in tutto il mondo sono morte per cause cardiovascolari (il 29% della mortalità complessiva), di cui 5,5 milioni per ictus e 7,22 milioni in seguito ad un evento coronarico [WHO, 2004]; questa ultima cifra sembra destinata a salire a 11,1 milioni nel 2020.

La **figura 1** illustra le principali cause di morte e di DALYs (*Disability Adjusted Life Years*: somma degli anni potenziali di vita persi per mortalità prematura e di quelli di lavoro persi per disabilità [definizione OMS]).

Le patologie coronariche e l'ictus costituiscono rispettivamente la prima e la seconda causa di morte nei paesi a medio ed alto reddito [www.who.int/ncd/cvd]. I tassi di mortalità per CHD e infarto miocardico acuto continuano a diminuire, ma quelli per ictus non sono cambiati in maniera significativa negli ultimi 10 anni [www.heartrandstroke.ca].

In **figura 2** sono rappresentati i tassi di mortalità (decessi ogni 100.000 persone) standardizzati per età. I dati di mortalità negli Stati Uniti mostrano che le malattie cardiovascolari sono la causa principale di morte e sono responsabili del

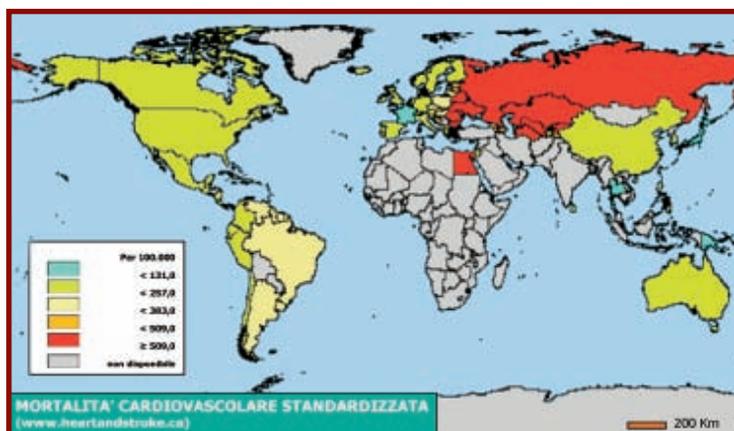


FIGURA 2

brovascolari. Per quanto riguarda questi ultimi si conferma che nelle aree del Sud la mortalità è superiore rispetto al Nord, dato atteso per la maggiore prevalenza di ipertensione arteriosa e abitudine al fumo, sia negli uomini che nelle donne [www.iss.it/site/mortalita/Scripts/selCause.asp].

In **figura 4** sono rappresentate le principali cause di mortalità complessiva e di mortalità cardiovascolare nella popolazione italiana suddivisa per sesso.

Ricoveri ospedalieri, disabilità e costi sanitari

Se non ha esiti letali, la malattia CV comporta di frequente la necessità di terapie farmacologiche croniche e, in fase acuta, di ospedalizzazione. Le patologie cardiovascolari sono infatti la causa principale di ricoveri ospedalieri, sia negli uomini che nelle donne. Inoltre, chi sopravvive a un attacco cardiaco diventa un malato cronico: la malattia compromette la qualità della vita e comporta notevoli costi economici per la società.

Ogni anno nel mondo almeno 20 milioni di persone sopravvivono ad un attacco cardiaco o ad un ictus; molti richiedono cure continue e costose [*WHO, 2006*].

Uno studio recente ha stimato che negli Stati Uniti i costi relativi alle patologie cardiovascolari ammontano a 394 miliardi di dollari (296 miliardi di euro) [www.americanheart.org/downloadable/heart/116712318459HS_StatsInsideText.pdf].

Nell'Unione Europea il tasso medio di ricoveri ospedalieri per CVD nel 2004 è stato del 26,3 per mille (il 40% dei ricoveri per tutte le cause), per le malattie ischemiche cardiache dell'8,7 per mille e per le patologie cerebrovascolari del 4,9 per mille. I trend mostrano un notevole aumento di questi numeri negli ultimi anni, con una crescita media del 20% dal 1991 al 2000 [*European Society of Cardiology, 2006*]. Le malattie cardiovascolari sono responsabili di oltre 126 milioni di giorni di ospedalizzazione in tutta l'Unione Europea, pari a 277 giorni di ospedalizzazione per 1.000 persone.

I costi sostenuti nel 2003 per le malattie CV sono stati di circa 105 miliardi di euro, il 12% del totale delle spese sanitarie. Il fattore che incide maggiormente è la cura ospedaliera (60 miliardi di euro, pari al 57% delle spese sanitarie relative alle malattie cardiovascolari). Anche la spesa farmaceutica è una componente rilevante (28,4 miliardi di euro, pari al 27%).

Le morti cardiovascolari nell'Unione Europea si traducono in 2,18 milioni di anni di lavoro persi, mentre la morbilità CV comporta la perdita di 268,5 milioni di giorni di lavoro. In termini di produttività, tutto ciò implica un costo di 28 miliardi di euro.

Complessivamente, si stima che nel 2003 le malattie cardiovascolari abbiano inciso sull'eco-

nomia dell'Unione Europea per 169 miliardi di euro, il 62% in spese sanitarie, il 21% per la perdita di produttività e il 17% nella assistenza informale non istituzionalizzata [*Leal, 2006*].

In Italia la prevalenza di cittadini affetti da invalidità cardiovascolare è pari al 4,4 per mille [*ISTAT, 2005*]. Il 23,5% della spesa farmaceutica italiana (pari all'1,34% del prodotto interno lordo) è destinata a farmaci per il sistema cardiovascolare [*Ministero della Salute, 2000*].

Fattori di rischio

Negli ultimi anni molti studi hanno proposto la correlazione tra alcuni fattori, definiti "fattori di rischio", e lo sviluppo delle malattie cardiovascolari. I dati raccolti con tali studi epidemiologici longitudinali [*Hense, 2004*] sono stati rielaborati attraverso modelli matematici e hanno dato origine agli algoritmi di rischio. Le condizioni predisponenti su cui si è focalizzata l'attenzione dipendono dallo stile di vita o dallo stato fisio-patologico del paziente. L'importanza dell'identificazione di pazienti a rischio cardiovascolare, effettuata tramite la valutazione dei fattori di rischio, è sottolineata dal ruolo riservato agli algoritmi nelle linee guida di prevenzione [*Chobanian, 2003; ATP III, 2001*].

Il primo studio ad aver correlato la prevalenza di alcuni fattori indipendenti con il rischio di eventi CV è stato lo studio Framingham [*Kannel, 1976*]. Nel 1949 è iniziato, nella cittadina di Framingham, Massachusetts (USA), uno studio di popolazione con l'obiettivo di analizzare i dati di migliaia di persone per scoprire se, ed in che misura, alcune condizioni influenzassero lo sviluppo di eventi cardiovascolari. Dal 1949 al 1953 sono state esaminate 5.209 persone, di età compresa tra 35 e 65 anni, alla ricerca di possibili fattori di rischio. Già negli anni '60 era divenuto chiaro che, oltre all'età ed al sesso, anche i livelli di pressione arteriosa e di colesterolo totale, il fumo di sigaretta, l'intolleranza al glucosio e l'ipertrofia ventricolare sinistra costituivano fattori di rischio certi per lo sviluppo di coronaropatie. Numerosi studi successivi hanno confermato la relazione tra questi fattori e gli eventi cardiovascolari [*Ajani, 2006*].

L'ipertensione gioca un ruolo eziologico primario nello sviluppo di patologie cerebrovascolari e di ischemie cardiache ed è ormai noto come il rischio di eventi cardiovascolari non sia confinato a quei soggetti con livelli pressori particolarmente elevati, ma piuttosto si manifesta in un continuum, anche in caso di pressione arteriosa al di sotto dei valori soglia [*MacMahon, 1990*].

A livello mondiale, i dati indicano che circa il 62% delle malattie cerebrovascolari, il 49% delle ischemie cardiache e il 14% delle altre patologie cardiovascolari sono attribuibili a livelli di pressione di poco superiori alla norma (>115 mm Hg). Ap-

prossimativamente il 12,8% di tutte le morti (7,1 milioni) e il 4,4% di DALYs (64,3 milioni) nell'anno 2000 erano dovuti a CVD causate da una pressione arteriosa non ottimale [Lawes, 2006].

A conferma del ruolo giocato dall'ipertensione nel determinare il rischio CV, numerose evidenze hanno mostrato i benefici effetti della riduzione farmacologica della pressione arteriosa sull'incidenza di eventi cardiovascolari. In una review di qualche migliaia di pazienti, trattati con diuretici e beta-bloccanti per un periodo medio di 5 anni, la riduzione della pressione sistolica di 10-12 mm Hg o di quella diastolica di 5-6 mm Hg ha portato ad una diminuzione dell'incidenza di ictus, patologie coronariche, insufficienza cardiaca e morte cardiovascolare del 35%-40%, 20%-25%, 45%-55% e 20%-25% rispettivamente [Hansson, 1999].

Anche una meta-analisi di tutti gli studi pubblicati fino al 2003 su 162.000 pazienti ipertesi trattati con diverse terapie per abbassare la pressione ha mostrato una notevole diminuzione della morbilità e della mortalità cardiovascolare, in proporzione all'entità della riduzione pressoria [Weber, 2004].

Una relazione diretta tra il tasso di incidenza di CHD in uomini e donne senza eventi coronarici pregressi ed i livelli di colesterolo totale e di colesterolo LDL (C-LDL) e una relazione inversa con i livelli di colesterolo HDL (C-HDL) sono state dimostrate nello studio Framingham [Wilson, 1998], nel *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) [Stamler, 1986] e nel *Lipid Research Clinics (LRC) trial* [Lipid Research Clinics Program, 1984 a; Lipid Research Clinics Program, 1984 b]. Livelli di C-LDL superiori a 100 mg/dL sembrano avere effetti aterogeni. Solo in soggetti con colesterolo totale <150 mg/dL (o C-LDL <100 mg/dL) e che mantengono tali livelli per tutta la vita le patologie coronariche sembrano essere pressoché assenti.

Una recente meta-analisi che ha incluso 62 studi e 216.616 pazienti ha mostrato che per ogni mmol/L in meno nei livelli di colesterolo totale si aveva una riduzione del 24,5% nella mortalità CHD-correlata e del 29,5% nell'incidenza di un qualunque evento coronarico. Abbassando i livelli di C-LDL di 38 mg/dL le riduzioni percentuali erano rispettivamente del 28,0% e del 26,6% [Gould, 2007]. Anche nel trial HPS (*Heart Protection Study*) [Heart Protection Study Collaborative Group, 2002] si osservava una riduzione significativa della mortalità cardiovascolare e dell'incidenza di CVD, associata all'assunzione di simvastatina e a livelli di C-LDL più bassi. La riduzione proporzionale del tasso di eventi era evidente anche in pazienti diabetici o con patologie vascolari periferiche o cerebrovascolari e risultava pure significativa in soggetti con C-LDL <116 mg/dL o con colesterolo totale <193 mg/dL.

Il fumo predispone a gravi condizioni cliniche di tipo aterosclerotico, tra cui infarto miocardico acuto, angina e morte improvvisa. Il rischio è maggiore per chi fuma di più e da più tempo. Il rischio relativo di morte improvvisa è 2-4 volte maggiore nei fumatori; quello di morte per CHD è più alto del 70% e del 200% in chi fuma più di due pacchetti al giorno [US Department of Health Human Services, 1983]. Molti studi riportano un aumento della mortalità per ictus nei fumatori di 1,5 volte (1,7 nelle donne e 1,4 negli uomini) [Tonstad, 2006]. È stato valutato che il fumo produce un aumento del 100% nel rischio di ictus o di CHD, del 300% nel rischio di morte per CHD non diagnosticata, di più del 300% nel rischio di patologie vascolari periferiche e del 400% nel rischio di aneurisma aortico [www.who.int/tobacco/research/en/].

Il numero di fumatori nel mondo, stimato intorno ad 1,3 miliardi, è destinato a salire a 1,7 miliardi entro il 2025 [WHO, 2003]. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ritiene che entro il 2020 il tabacco sarà diventato la principale causa singola di morte e disabilità, provocando 10 milioni di morti all'anno [WHO, 2004]. In UE le morti CV correlate al fumo sono circa 185.000 ogni anno. Questo valore è aumentato del 13% dal 1999 al 2000 [Petersen, 2005].

Sono altrettanto ben documentati i benefici dell'interruzione: secondo l'OMS, ad un anno dall'interruzione dell'uso di sigarette, il rischio di CHD si riduce del 50%. Entro 15 anni, il rischio relativo di morte per CHD in un ex-fumatore è prossimo a quello di un non-fumatore [www.who.int/ncd/cvd].

Il diabete mellito di tipo 2 (DM) è la più diffusa e la più importante malattia metabolica presente nel mondo occidentale ed è strettamente correlata al rischio cardiovascolare. Il DM presenta nei Paesi occidentali una prevalenza che oscilla intorno al 5% (5% in Europa e 7% in USA) ed una incidenza di 23 nuovi casi ogni 10.000 persone all'anno. Tale valore aumenta se si prendono in considerazione le fasce di età più avanzata: 58,5 nuovi casi/1.000 persone/anno per il gruppo di età 55-64 anni e 48,6 nuovi casi su 1.000 persone per il gruppo di età superiore ai 65 anni.

Dai dati presenti nella letteratura mondiale emerge che il numero totale di pazienti diabetici è di circa 140 milioni, destinato a raddoppiare nel 2010 se non si modificherà la tendenza di crescita riscontrata in questi anni. La patologia risulta infatti in aumento non solo nei Paesi ricchi, ma anche in quelli poveri, in particolare in Asia e in America Latina, a causa del cambiamento nello stile di vita, dell'aumentata prevalenza di obesità e dell'invecchiamento della popolazione [www.idf.org/home/index.cfm?node=264].

Si calcola che il numero dei diabetici in Italia sia di circa 3 milioni, ai quali si devono aggiungere al-

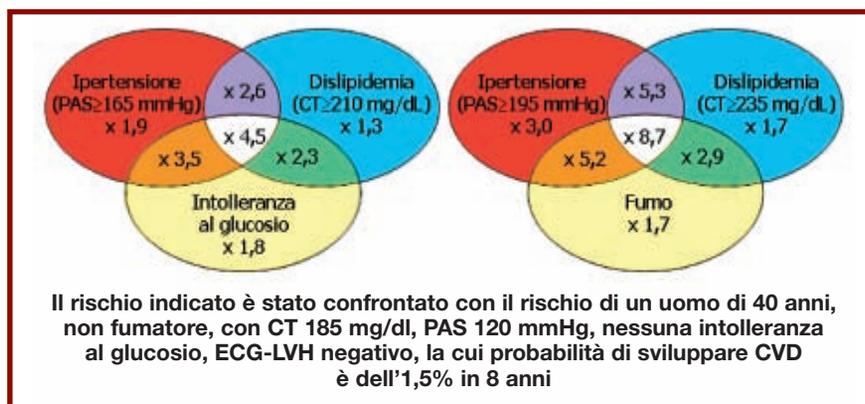


FIGURA 5
Il rischio CV globale
[Kannel, 1977].

meno altri 2 milioni di casi non ancora diagnosticati. Ogni anno insorgono circa 185.000 nuovi casi. Da sottolineare è anche un dato rilevato dall'ISTAT e cioè che circa il 25% dei diabetici, pur essendo a conoscenza della propria condizione, dichiara di non seguire le indicazioni terapeutiche, collocando questa patologia tra quelle che hanno le più alte percentuali (relativamente alle altre malattie cronico-degenerative) di mancata adesione ai trattamenti [www.careonline.it/2002/6_02/pdf/dossier.pdf].

Il diabete è associato ad un rischio coronarico 2-4 volte più alto di quello valutato per i soggetti sani; inoltre gli eventi si manifestano in età più giovane. Le donne non in menopausa che sviluppano diabete hanno un rischio CV paragonabile a quello degli uomini malati. L'ictus ha una prevalenza 5 volte più alta ed eventi ricorrenti si manifestano con maggior probabilità. L'aumento del rischio nei diabetici senza eventi cardiovascolari progressivi è equivalente a quello di soggetti non diabetici in prevenzione secondaria [Malmberg, 2000].

In seguito a queste evidenze, il diabete, da fattore di rischio CV, viene oggi considerato un rischio equivalente di coronaropatia. Sfortunatamente, il tasso di incidenza di eventi CV nei diabetici è drammaticamente alto e più del 50% della mortalità nei soggetti malati è dovuto a patologie coronariche e vascolari [www.idf.org/home/index.cfm?unode=3B9606B-C026-2FD3-87B73f80BC22682A].

Non solo i pazienti diabetici hanno un rischio più alto di sviluppare malattie cardiovascolari, ma hanno maggiori tassi di mortalità per infarto miocardico rispetto a soggetti non diabetici [Miettinen, 1998]. Nel *Paris Prospective Study* è stato dimostrato che la nuova diagnosi di diabete è associata ad una mortalità CHD a 10 anni 3 volte più alta [Eschwège, 1985].

Le linee guida sulla prevenzione delle patologie cardiovascolari insistono sulla necessità di considerare ad alto rischio i pazienti diabetici e raccomandano la riduzione e il controllo dei livelli glicemici sia attraverso modificazioni dello stile di vita,

sia, ove necessario, con la terapia farmacologica [De Backer, 2004].

Parallelamente ad una progressiva comprensione degli effetti aterogeni dei fattori di rischio cardiovascolari sono emerse sempre più evidenze che la presenza simultanea di più fattori di rischio (rischio globale) ha un potere predittivo migliore di quello dei singoli fattori (figura 5).

Il Gruppo di Ricerca MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*) [Neaton, 1992] ha valutato l'influenza combinata di pressione sistolica, livelli di colesterolo e fumo di sigaretta sulla mortalità per CHD, prestando attenzione anche al ruolo dell'età. Su un'ampia coorte seguita per 12 anni è stata riscontrata una stretta associazione tra la pressione sistolica ≥ 110 mm Hg e quella diastolica ≥ 70 mm Hg e la mortalità per CHD. È stato inoltre osservato che il rischio assoluto di morte per CVD tra gli uomini diabetici era 3 volte più alto che nei non diabetici, indipendentemente dall'età, dalla razza e da altri fattori di rischio. I risultati hanno confermato un "effetto moltiplicativo" della pressione sistolica in presenza di altri fattori di rischio: colesterolo elevato, bassi livelli di C-HDL, fumo e diabete.

I risultati dello studio INTERHEART, un ampio studio caso-controllo standardizzato, suggeriscono che più del 90% del rischio di infarto miocardico acuto è conferito dai seguenti fattori: pressione sistolica, età, sesso, livelli di colesterolo totale, presenza di diabete, abitudine al fumo e presenza di danno d'organo [Yusuf, 2004]. Inoltre i dati mettono in risalto il ruolo di altri fattori nella determinazione del rischio coronarico, tra cui alcune variabili psico-sociali come la depressione o lo stress [Rosengren, 2004].

La valutazione complessiva di tutti i fattori consente di suddividere la popolazione per classi di rischio. In due studi italiani [Giampaoli, 2006; Palmieri, 2006] è stato osservato che in soggetti a rischio basso o moderato i tassi di ictus e CHD risultano inferiori rispettivamente del 57% e del 62% rispetto a quelli relativi a soggetti ad alto rischio.

Nonostante la definizione e le modalità di determinazione di questi fattori non sia universalmente stabilita, le evidenze della correlazione con gli eventi coronarici li indicano come possibile target degli interventi di prevenzione.

Le analisi dei dati dello studio Framingham hanno consentito di elaborare funzioni matematiche sempre più precise e potenti, in grado di calcolare il Rischio Assoluto di sviluppare una patologia coronarica partendo da pochi fattori noti (età, pressione arteriosa, fumo ecc.). L'algoritmo che ne è scaturito [Anderson, 1991] è stato incorporato all'interno delle linee guida europee del 1998 [Second Joint Task Force of European and other Societies, 1998] e della Nota 13 CUF emessa nel 2000 [AIFA, 2000]. A questa versione ne è seguita un'altra, adottata dalle linee guida ATP III [ATP III, 2002], in forma di *risk scores*, basata sulle variabili età, sesso, colesterolo totale, colesterolo HDL, pressione arteriosa sistolica, terapia antipertensiva e fumo.

Studi epidemiologici successivi al Framingham hanno sempre più incrementato la lista dei fattori di rischio. Ad esempio, lo studio PROCAM (*Prospective Cardiovascular Münster*) [Assmann, 2002] ha prodotto un algoritmo di calcolo del rischio coronarico basato su età, colesterolo LDL e HDL, trigliceridi, fumo, pressione sistolica, storia familiare di infarto miocardico prematuro, diagnosi di diabete mellito.

Analisi più recenti hanno identificato nuovi promettenti fattori di rischio CV, quali ad es. le apolipoproteine B e A-I, l'omocisteina, i marker di infiammazione, ecc. [Fruchard, 2004]. L'uso combinato di fattori di rischio tradizionali ed emergenti potrebbe facilitare la valutazione del rischio globale nei pazienti.

La relazione tra la distribuzione dei vari fattori di rischio conosciuti e l'incidenza di eventi non è omogenea nelle differenti popolazioni del mondo [Evans, 2001; Matthews, 2005; Wood, 2001]. Inoltre è stato osservato che i fattori di rischio tradizionali spiegano solo in parte le differenze nell'incidenza di CVD: ciò è dovuto a cause come variabilità nelle caratteristiche genetiche, condizioni ambientali differenti, costumi e atteggiamenti culturali diversi. In Asia meridionale si registra una prevalenza di CHD e di mortalità CV più alta rispetto all'Europa; le popolazioni cinesi e giapponesi hanno alti tassi di ictus, ma non di CHD, al contrario di quanto si osserva negli indiani del Nord-America, mentre i messicani mostrano un'alta prevalenza sia di ictus che di CHD. I fattori di rischio tradizionali possono spiegare le variazioni del rischio all'interno di ciascun gruppo etnico, ma non tra gruppi diversi.

Differenze sono state osservate tra i gruppi etnici nei livelli dell'adiposità viscerale, nell'insulino-resistenza e nei valori di molti marker biochimici [Forouhi, 2006].

Il calcolo del rischio basato sulla funzione di Framingham [Anderson, 1991] può sovrastimare il rischio nelle popolazioni europee di circa il 7%. L'adozione di strategie e politiche preventive in territorio nazionale necessita pertanto di informazioni precise su tale relazione, che possono essere raccolte solo in studi prospettici condotti su campioni di popolazione sufficientemente ampi, rappresentativi della popolazione in esame.

Il Progetto Cuore -epidemiologia e prevenzione delle malattie ischemiche del cuore- [Giampaoli, 2004] è nato nel 1998 con gli obiettivi di stimare l'impatto delle malattie cardiovascolari nella popolazione italiana generale attraverso indicatori quali tasso di attacco, prevalenza, incidenza, mortalità e letalità, valutare la distribuzione dei fattori e delle condizioni a rischio cardiovascolare e calcolare il rischio di malattie ischemiche cardiache nella popolazione.

Il primo obiettivo è stato in parte realizzato mediante l'attivazione del Registro Nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari; il secondo obiettivo è stato realizzato mediante la costituzione dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare; il terzo obiettivo è stato raggiunto con la predisposizione delle carte del rischio e la definizione di uno score.

OBIETTIVI

Nell'ambito della ricerca sulla distribuzione dei fattori di rischio e della loro correlazione con l'incidenza di condizioni dismetaboliche e di eventi cardiovascolari nasce lo studio CHECK (*Cholesterol and Health: Education, Control and Knowledge*), che si inserisce all'interno di un progetto collaborativo tra il Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), dell'Università degli Studi di Milano, e la Società Italiana di Medicina Generale (SIMG).

Il progetto è nato con l'intento di costituire un network italiano di medici di medicina generale, collegato in rete al server del SEFAP, per svolgere studi osservazionali sul territorio.

Lo studio CHECK si colloca tra le finalità di questo progetto come studio epidemiologico su scala nazionale. Il protocollo è stato approvato dal Comitato Etico dell'Università degli Studi di Milano il 6 febbraio 2001 [codice di protocollo SEFAP/Pr. 0003].

I principali obiettivi dello studio CHECK, che si compone di una fase trasversale e di una fase prospettica, sono i seguenti:

- Costituire un Campione rappresentativo della popolazione italiana di età compresa tra 40 e 79 anni.
- Valutare la distribuzione dei principali fattori di rischio cardiovascolare e la prevalenza di ma-

lattie cardiovascolari clinicamente evidenti nel Campione così costituito.

- Creare una banca plasmici ed una banca DNA dei soggetti del Campione.
- Eseguire un follow-up temporale dei soggetti del Campione, con l'obiettivo di rilevare le principali patologie incidenti, di descriverne la frequenza nelle fasce di età considerate, la correlazione con i dati raccolti al momento dell'attivazione del progetto, la gestione clinica sul territorio, anche ai fini di valutazioni e considerazioni di economia sanitaria e di carattere farmaco-economico.
- Allestire studi caso-controllo retrospettivi (*nested case control*), tra i soggetti incorsi durante il follow-up in patologie specifiche ed i controlli indenni, utilizzando i dati raccolti all'arruolamento, nonché quelli ottenibili dalla banca plasmici e DNA creata nell'ambito del progetto.
- Divulgare le informazioni relative al problema dei fattori di rischio (e specificamente dell'ipercolesterolemia) tra la classe medica e la popolazione in generale.

METODI

Disegno dello studio

Lo studio prevedeva il coinvolgimento di circa 700 Medici di Medicina Generale ("ricercatori"). Tra i ricercatori partecipanti, 50 dovevano svolgere anche funzioni di coordinamento e supervisione locale.

I requisiti dei ricercatori e dei coordinatori locali erano i seguenti:

- età ≤ 52 anni
- numero di soggetti assistiti ≥ 1000
- informatizzazione dell'archivio soggetti
- disponibilità di una connessione internet e di un indirizzo di posta elettronica.

Sono stati reclutati 52 medici, distribuiti in modo abbastanza uniforme sul territorio nazionale, che hanno partecipato ad un incontro esplicativo.

La fase iniziale ha visto l'operatività di questi medici allo scopo di validare il protocollo ed evidenziare eventuali problematiche metodologiche. Successivamente, ogni coordinatore doveva reclutare localmente 13 colleghi, convocarli per un incontro in cui illustrava lo studio e trasmetteva le istruzioni ricevute, e raccogliere i consensi.

I nominativi e gli indirizzi e-mail dei medici aderenti venivano quindi comunicati a SEFAP, che provvedeva a contattare ciascun medico via mail, fornendo le istruzioni per registrarsi al sito e per scaricare la scheda informatizzata ("Check-dati", vedi **Allegato 1**).

Ciascun ricercatore ha arruolato in modo casuale, secondo una procedura codificata, 16/32 soggetti estratti dalla lista alfabetica dei propri as-

sistiti. Tale procedura di estrazione è stata sottoposta a controlli campione da parte del coordinatore locale.

Descrizione del campione

Sono stati arruolati soggetti "sani" afferenti agli ambulatori della medicina generale, di entrambi i sessi e di età compresa tra i 40 ed i 79 anni. Sono stati esclusi dalla procedura di arruolamento quei soggetti che non avevano fornito il loro consenso informato o che, per ragioni oggettive, non potevano partecipare allo studio (ad esempio: soggetti con problemi di deambulazione, con presenza di handicap gravi, di malattie fortemente invalidanti e di disturbi mentali gravi).

Raccolta dei dati

Il ricercatore ha effettuato su ciascun soggetto così arruolato una visita medica standardizzata, inserendo i dati in una scheda informatizzata, appositamente predisposta, connessa via Internet al Centro di raccolta dati gestito dal SEFAP.

Durante la visita, dopo aver ottenuto il consenso informato del soggetto (vedi **Allegato 2**), il ricercatore ha raccolto:

- informazioni per la valutazione della qualità della vita mediante somministrazione di un apposito questionario (EQ-5D, basato su una serie di domande ed una scala analogica visuale e compilato dal soggetto stesso, vedi **Allegato 3**);
- dati anagrafici essenziali, alcuni parametri vitali e antropometrici, quali la pressione arteriosa brachiale (valutata a riposo in tre misurazioni successive, sul soggetto seduto, con un apparecchio a colonna di mercurio sul braccio destro), la frequenza cardiaca, l'altezza, il peso corporeo;
- informazioni sullo stile di vita (fumo, attività fisica e assunzione di bevande alcoliche);
- anamnesi patologica dettagliata riguardante le malattie vascolari (eventi coronarici, cerebrovascolari e vascolari periferici) e la diagnosi di ipertensione o di diabete presenti nella storia clinica del soggetto e dei familiari di primo e secondo grado (eventi cardiovascolari precoci, dislipidemie, ipertensione e diabete);
- anamnesi farmacologica (terapie croniche e farmaci al bisogno) e dietetica;
- consumo di risorse sanitarie (visite mediche, farmaci prescritti, diagnostica di laboratorio e strumentale, ospedalizzazioni) e non sanitarie (produttività perduta per motivi di salute) avvenuto durante gli ultimi tre mesi.

I soggetti arruolati sono stati sottoposti ad un prelievo di sangue (± 30 giorni dalla data della visita) su cui sono stati eseguiti, da parte di un laboratorio centralizzato (Fleming SpA, Brescia) i do-

saggi dei livelli di colesterolo totale, colesterolo-HDL, colesterolo-LDL, trigliceridi, glucosio, apoproteina B-100 e fibrinogeno.

Dopo centrifugazione, il plasma veniva suddiviso in cinque aliquote, di 1 mL ciascuna, congelate e conservate a -80°C. Su queste aliquote si potranno valutare i livelli di altri fattori di rischio, emersi dalla letteratura scientifica più recente (ad esempio: omocisteina, proteina C reattiva, proteine di adesione solubili, ecc.). Esse potranno anche essere utilizzate per studi *nested case control* (ad es. infartuati vs non infartuati).

La parte corpuscolata del sangue è stata anch'essa stoccata a -20°C per l'estrazione del DNA dalle cellule bianche. Su questi campioni potranno essere svolte analisi genetiche per la ricerca di polimorfismi del DNA correlati con il rischio di incorrere in malattie cardiovascolari. Anch'esse potranno essere utilizzate per studi *nested case control*.

Calcolo del rischio coronarico assoluto secondo Framingham (RCA)

Il RCA, espresso come probabilità percentuale di incorrere in eventi coronarici nei successivi 10 anni, è stato calcolato utilizzando l'algoritmo ricavato dallo studio di Framingham [Anderson, 1991], in accordo con quanto suggerito dalle Linee-guida delle Società Scientifiche e Professionali Europee 1998 e dalla Nota 13 emessa dalla CUF (in vigore dal 2000) [AIFA, 2000].

Calcolo del rischio cardiovascolare assoluto secondo CUORE (RCA)

Il RCA, espresso come probabilità percentuale di incorrere in eventi cardiovascolari maggiori nei successivi 10 anni, è stato calcolato utilizzando l'algoritmo CUORE [Palmieri, 2004], ricavato da studi condotti sulla popolazione italiana ed indicato dalla nuova nota 13 AIFA in vigore dal 2003 [AIFA, 2004].

Follow-up

Dopo la visita, i medici devono seguire i soggetti arruolati, secondo le usuali procedure di tipo clinico adottate nei riguardi di tutti i propri assistiti, per rilevare la comparsa di:

- infarto miocardico fatale o non fatale accertato;
- applicazione di un by-pass aorto-coronarico (CAB6) o esecuzione di una angioplastica (PTCA);
- ricovero per angina instabile;
- comparsa di angina stabile;
- ictus cerebrale accertato;
- comparsa di *claudicatio* intermittente (AOAI);
- morte per qualunque causa;
- diagnosi di neoplasia maligna accertata istologicamente.

L'occorrenza di uno qualunque di questi eventi deve essere trasmessa dal ricercatore via Internet al centro di raccolta dati, utilizzando l'apposita scheda informatizzata ("Check-eventi", vedi **Allegato 1**). Ogni segnalazione viene contestualmente notificata a SEFAP tramite mail. In caso di evento non fatale, al medico viene fornito un questionario cartaceo predisposto *ad hoc* per approfondire la valutazione clinica dell'evento e determinare il consumo di risorse sociali e sanitarie nei due semestri successivi alla data di insorgenza dell'evento. Nel questionario vengono richieste le seguenti informazioni:

- eventuale ricovero per l'evento;
- visite del MMG o di specialisti;
- farmaci prescritti;
- esami di laboratorio;
- spese a carico del paziente per le voci sopra elencate.

Il questionario deve essere poi trasmesso via fax al centro di raccolta dati.

Obiettivo dello studio prospettico è di seguire lo stato vitale e cardiovascolare di tutti i soggetti il più a lungo possibile.

Analisi dei dati

Sono state valutate nel campione arruolato e stratificato per sesso, per età e per età e sesso, mediante opportune analisi statistiche:

- la distribuzione delle caratteristiche socio-demografiche e di alcuni determinanti dello stile di vita;
- la distribuzione dei parametri antropometrici e vitali, delle variabili biochimiche, del RCA;
- la prevalenza di malattie cardiovascolari e di patologie che comportano un aumento del rischio cardiovascolare;
- l'utilizzo di farmaci in terapia cronica, in particolare quelli mirati alla riduzione del RCA;
- l'associazione tra fattori di rischio e RCA;

È stato utilizzato il software SPSS (SPSS Italia; versione 13.0).

Per quanto riguarda le variabili quantitative, la significatività statistica nel confronto delle medie dei valori tra due campioni indipendenti (maschi e femmine o altri sottogruppi) è stata analizzata tramite t di Student; per il confronto tra più gruppi (classi d'età, zone geografiche) è stata utilizzata l'ANOVA. Per le variabili qualitative (quali ad es. il sesso, le classi di età) è stato usato il test del Chi quadro. I dati riguardanti la qualità della vita ed i parametri farmacoeconomici sono in corso di valutazione. La **figura 6** sintetizza quanto finora descritto e illustra gli attori dello studio e le loro interazioni e il flusso di dati.

Sistema informatizzato

Il presente studio si proponeva di sviluppare

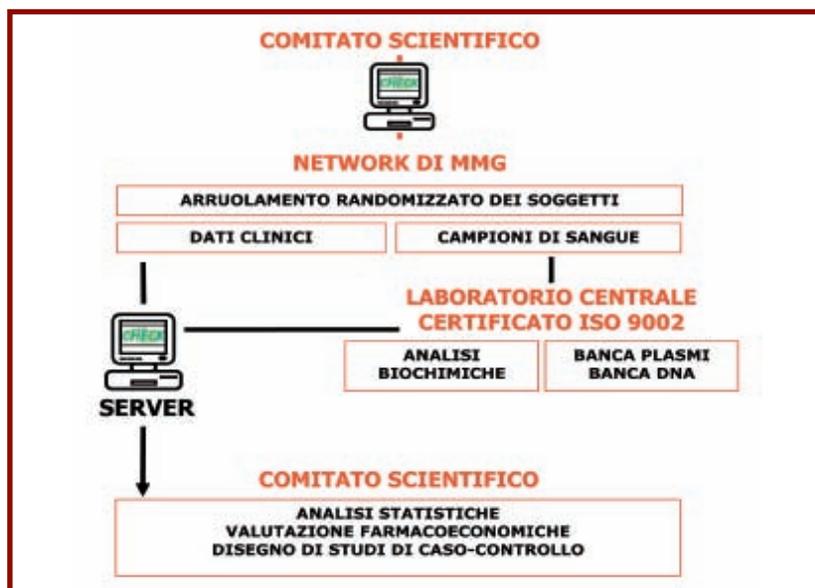


FIGURA 6

un'architettura e funzionalità innovative attraverso le quali fosse possibile archiviare e consultare le cartelle cliniche dei pazienti nell'ambito della ricerca cardiovascolare, in modo da poter condividere le informazioni agevolmente e superare gli ostacoli legati ai problemi di comunicazione dei dati. Il sistema implementato doveva garantire, secondo le specifiche raccolte:

- l'inserimento dei dati del paziente in maniera indipendente dalla localizzazione da parte del medico;
- una modalità di inserimento dei dati semplice e intuitiva seguendo rigidi criteri di standardizzazione delle informazioni;
- la consultazione dei dati raccolti, fatta eccezione per i dati sensibili, da parte del centro coordinatore;
- minimi prerequisiti hardware e software di installazione per il computer del medico che si occupa di inserire i dati;

- la massima riservatezza dei dati, attraverso un servizio affidabile;
- bassi costi di mantenimento e di fruizione.

A tal fine è stata realizzata un'architettura articolata che ha coinvolto diverse aree informatiche, dai database alla programmazione fino ad arrivare all'ambiente sistemistico.

Sintetizzando brevemente la soluzione utilizzata (figura 7) si riconoscono i seguenti elementi:

1. Un sito Internet attraverso cui i medici aderenti al progetto hanno la possibilità di comunicare con la sede, ma anche di avere le tutte le informazioni necessarie relative al progetto.
2. Un applicativo semplice da utilizzare per la raccolta dei dati che devono essere comunicati al server tramite un protocollo sicuro. A causa delle diverse capacità informatiche dei medici e dei loro molti impegni è risultato importante realizzare un programma che fosse in grado di funzionare bene e velocemente su qualunque

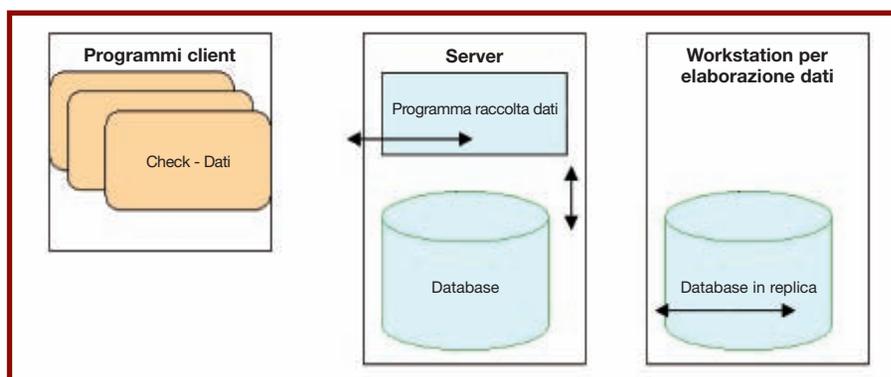


FIGURA 7

computer. L'applicazione è quindi molto intuitiva, veloce da eseguire, ha requisiti hardware e software minimi, non richiede diritti d'amministrazione da parte dell'utente che installa ed esegue il programma ed è in grado di comunicare con il server passando attraverso molti dei più comuni firewall hardware e software.

3. Il server Internet è ospitato presso il centro Interbusiness di Telecom Italia S.p.A. in modo tale che risulti il più sicuro possibile e che sia in grado di raccogliere le informazioni provenienti dal programma di raccolta dati illustrato nel punto precedente. Tale server inoltre è in grado di ospitare il portale del punto 1.
4. Le informazioni raccolte dal server ospitato presso la webfarm di Telecom Italia S.p.A. giungono in replica all'interno di un database di una workstation situata presso il Dipartimento di Scienze Farmacologiche dell'Università degli Studi di Milano, in modo che possano essere utilizzate a fini statistici.

In un'architettura di questo tipo la comunicazione tra il centro e il medico risulta particolarmente agevole. Ad esempio i risultati delle analisi del sangue dei pazienti vengono comunicati tramite il software client anziché tramite posta ordinaria. Periodicamente giungono dai laboratori Fleming i risultati degli esami del sangue dei pazienti aderenti al progetto. Tali dati biochimici vengono forniti in formato digitale. Tramite uno script che si è stato realizzato, questi dati vengono importati direttamente sul database del server che si occuperà di distribuirli ai vari client.

Per effettuare questa distribuzione è sufficiente che il programma client sia eseguito una sola volta mentre si è connessi ad Internet; automaticamente verranno scaricati i risultati trovati per i pazienti del medico che ha effettuato il login. Informazioni più dettagliate sul sistema informatizzato messo a punto sono riportate nell'Allegato 1.

RISULTATI

425 medici di medicina generale (MMG) italiani hanno partecipato allo studio, arruolando ciascuno 16 o 32 soggetti dalla lista degli assistiti. Il campione su cui sono state condotte le analisi descrittiva e statistica è stato di 5846 unità (non è stato eseguito il prelievo ematico sul 2% dei soggetti arruolati, non è stata effettuata la visita sul 13%).

Caratteristiche demografiche

Il campione è costituito per il 49,7% da uomini e per il 50,3% da donne. L'età media (\pm DS) è di $57,8 \pm 10,3$ anni; nei maschi è di $58,2 \pm 10,1$ anni, mentre nelle femmine è di $57,4 \pm 10,5$ anni (**tabella 1**). Solo nella classe d'età più bassa la percentuale di donne supera quella degli uomini (**tabella 2**).

Il 30% del campione appartiene alla fascia di età 50-59 anni. La distribuzione per classi d'età è diversa tra uomini e donne, essendo queste ultime

TABELLA 1 Età nel campione totale (n=5846) e stratificato per sesso.

	Media \pm DS	p (*)
Campione totale	57,8 \pm 10,3	
Uomini	58,2 \pm 10,1	=0,003
Donne	57,4 \pm 10,5	

(*) t di Student per uomini vs donne

TABELLA 2 Distribuzione del sesso nel campione totale (n=5846) e stratificato per classi di età.

	Uomini		Donne		p (*)
	N	%	N	%	
Campione totale	2903	49,7	2943	50,3	=0,601
40-49 anni	689	45,4	828	54,6	<0,0001
50-59 anni	912	51,1	872	48,9	=0,344
60-69 anni	844	51,5	794	48,5	=0,217
70-79 anni	458	50,5	449	49,5	=0,765

(*) Chi-quadro per uomini vs donne in ogni classe d'età

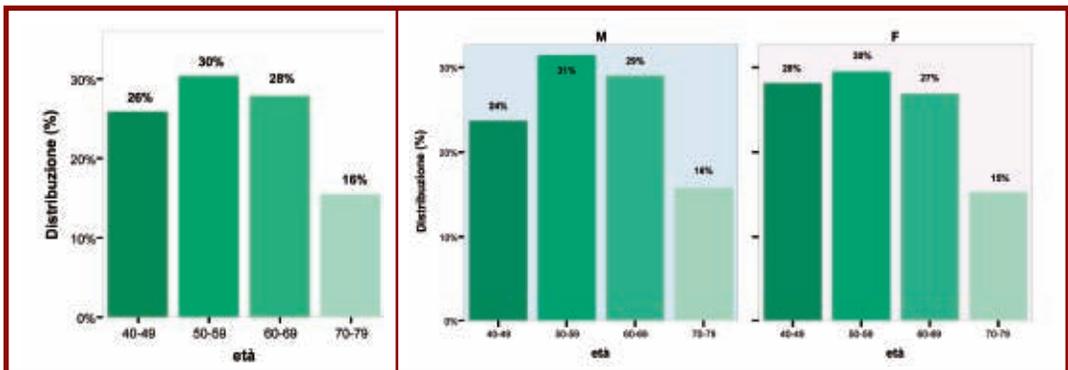


FIGURA 8 Distribuzione dell'età in decenni nel campione totale (n=5846) e stratificato per sesso.

distribuite più omogeneamente nelle prime 3 decadi (**figura 8**).

I soggetti con più di 65 anni costituiscono circa un terzo del campione, mentre gli ultrasettan-

tacinquenni rappresentano il 6% (**figura 9**). Con questa classificazione dell'età non si evidenziano differenze tra le distribuzioni dei maschi e delle femmine.

Il 33% dei soggetti dichiara di essere pensionato, ed è rappresentato in larga maggioranza da uomini (44% M vs 22% F); il 23% è casalinga (44% delle donne). È da evidenziarsi la presenza del 2% di contadini, ad indicare che sono stati coinvolti anche MMG di zone rurali (**figura 10**).

Il livello di scolarità medio è abbastanza basso: il 33% dei soggetti ha conseguito solo la licenza elementare; questa percentuale diventa, come atteso, ancora più alta nelle donne (37% F vs 29% M) (**figura 11**). Interessante è la distribuzione per età e sesso, in cui è molto evidente il trend di un aumento della scolarizzazione verificatosi in Italia negli ultimi 30 anni: mentre nella fascia di età 70-79 anni si ha il 59% di licenza elementare negli uomini (62% nelle donne), nella fascia 40-49 questo valore scende al 6% negli uomini (12% nelle donne).

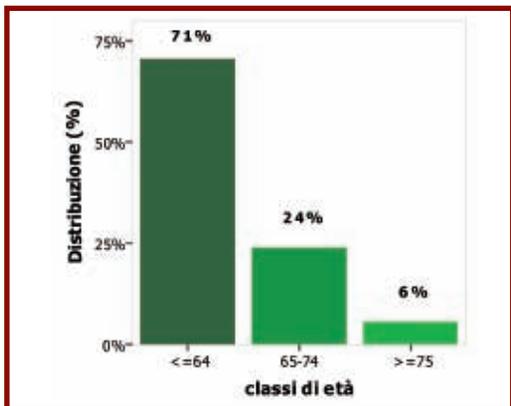


FIGURA 9 Distribuzione in classi di età del campione totale (n=5846).

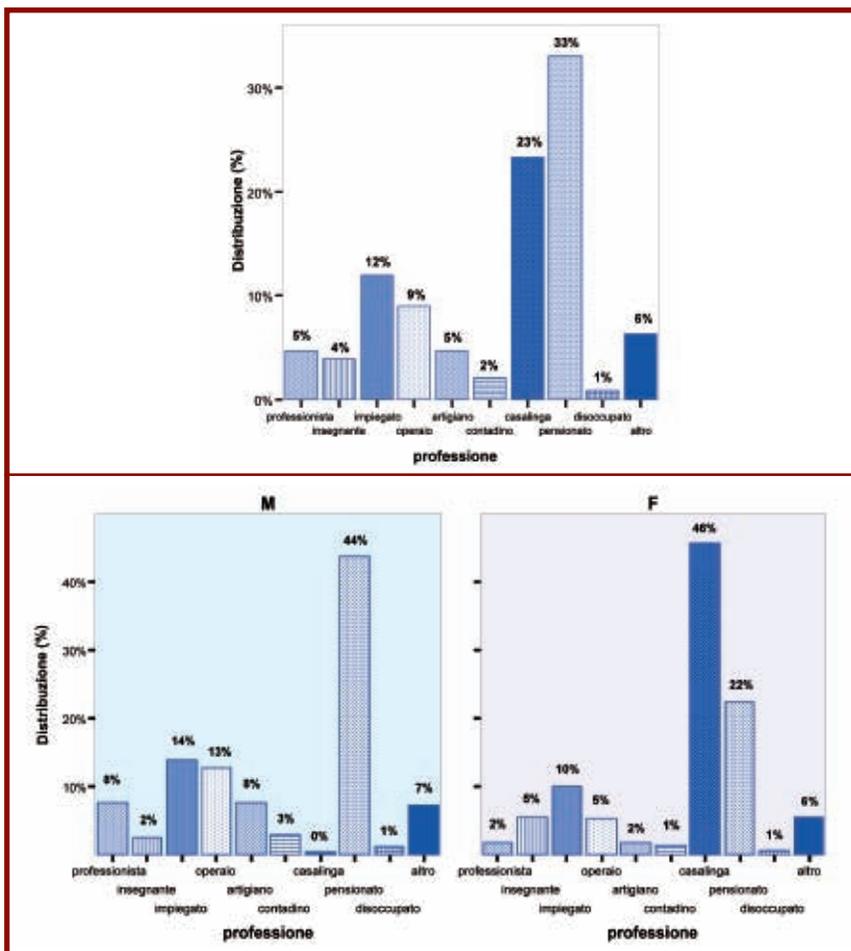


FIGURA 10 Distribuzione delle professioni nel campione totale (n=5776) e stratificato per sesso.

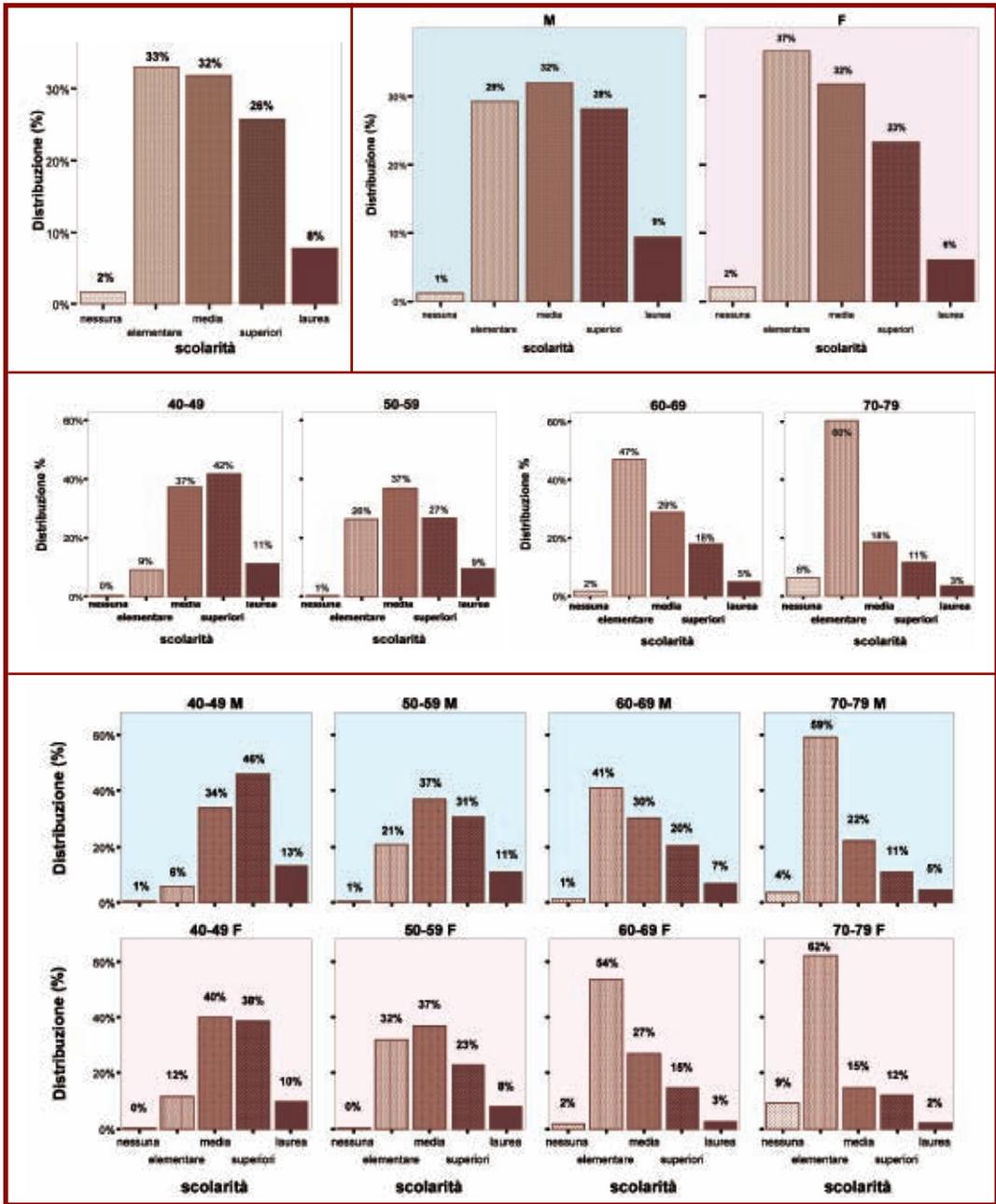


FIGURA 11 Distribuzione del livello di scolarità nel campione totale (n=5776) e stratificato per sesso, per età e per sesso.

Stile di vita

Nella rilevazione sono stati considerati diversi fattori di rischio cardiovascolare, tra cui l'abitudine al fumo, l'attività fisica e il consumo di alcolici.

Il dato relativo all'abitudine al fumo è stato raccolto in modo dettagliato, secondo quanto riportato dai soggetti. Il 54% non ha mai fumato, tra gli

ex fumatori prevalgono quelli che hanno smesso da più di 10 anni, mentre tra i fumatori la maggioranza fuma un numero giornaliero di sigarette tra 10 e 20 (**figura 12**). Gli ex-fumatori sono più prevalenti dei fumatori (**figura 13**); questa percentuale è molto più alta negli uomini (38% M vs 11% F), così come la percentuale di fumatori (24% M vs

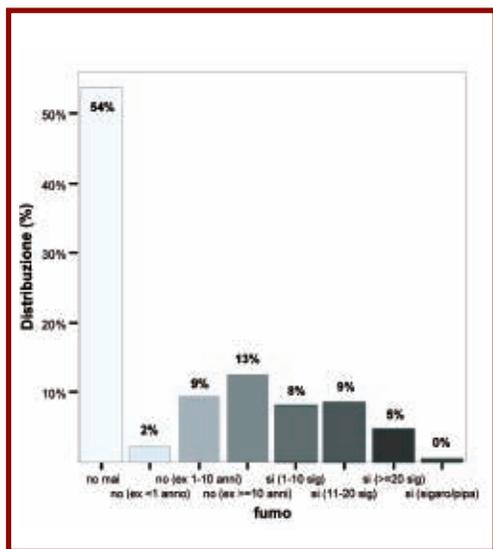


FIGURA 12 Distribuzione dettagliata dell'abitudine al fumo nel campione totale (n=5844).

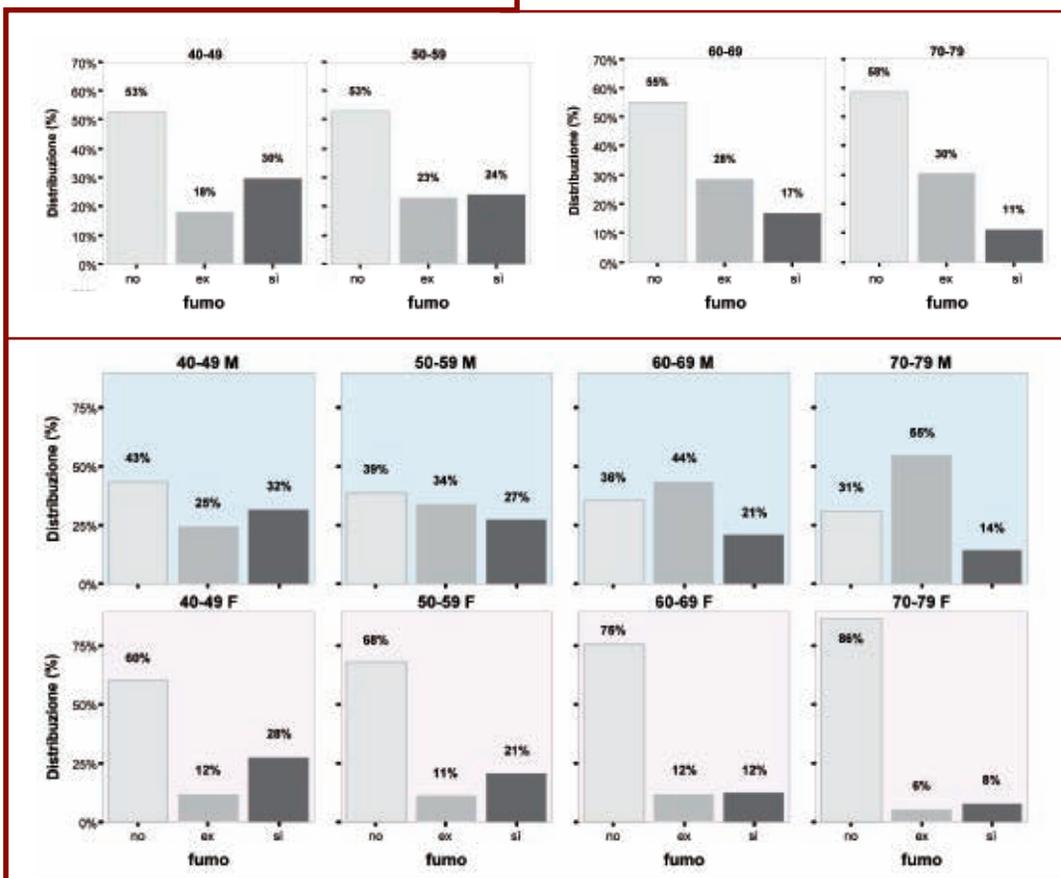
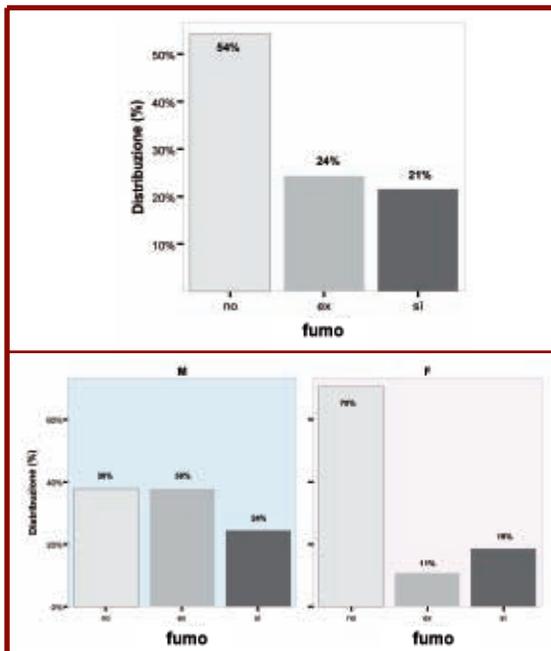


FIGURA 13 Distribuzione dell'abitudine al fumo nel campione totale (n=5844) e stratificata per sesso, per età e per età e sesso.

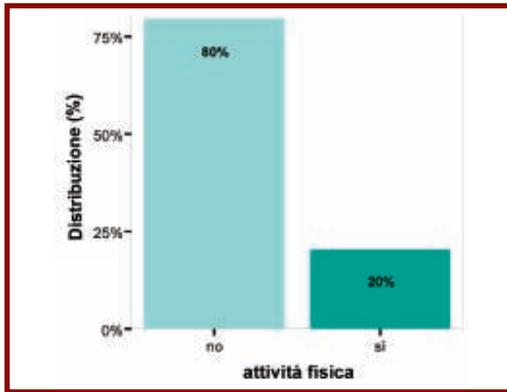


FIGURA 14 Distribuzione dell'attività fisica extra-lavorativa nel campione totale (n=5776).

19% F). Il dato suddiviso per le classi di età mostra che la percentuale di non fumatori cresce poco con l'età e che quindi l'aumentata prevalenza di ex-fumatori va a totale discapito dei fumatori. Stratificando per età e sesso emergono due importanti evidenze: gli uomini hanno risposto alle campagne contro il fumo in modo considerevole e questa sensibilità aumenta con l'età e con la presenza di condizioni patologiche; le donne giovani fumano quasi quanto i loro coetanei maschi (28% F vs 32% M), ma questa percentuale diminuisce notevolmente con l'età.

Come atteso dalle statistiche sulla popolazione italiana, solo il 20% dei soggetti svolge attività fisica extra-lavorativa (25,0% M e 15,9% F) (**figura 14**).

Queste percentuali diminuiscono con l'età in entrambi i sessi (**tabella 3**).

Rimanendo nell'ambito dello stile di vita, sono state raccolte informazioni sull'assunzione di alcolici (vino, birra e superalcolici). Il 45% del campione assume bevande alcoliche in modo saltuario o regolare (**figura 15**); questa percentuale aumenta leggermente con l'età superando di poco il 50%.

Tuttavia vi è un'enorme differenza tra i due sessi: negli uomini il 62,4% consuma alcolici, mentre nelle donne solo il 28,0%; in entrambi i casi si osserva un aumento con l'età (**tabella 4**).

La maggior parte dei consumatori di alcolici

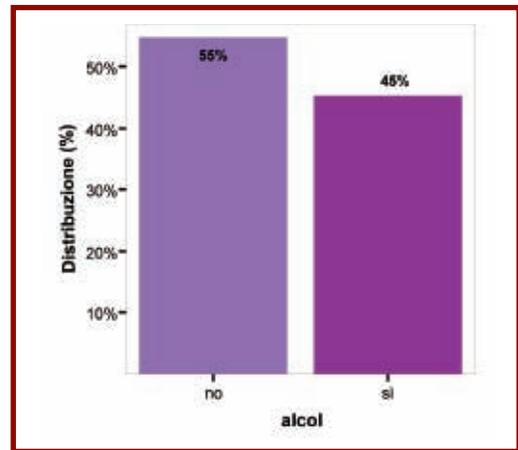


FIGURA 15 Distribuzione dell'assunzione di alcolici (n=5776) nel campione totale.

TABELLA 3 Prevalenza di attività fisica extra-lavorativa nel campione totale (n=5776) e stratificato per sesso, per età e per età e sesso.

	Campione totale		Uomini		Donne	
	N	%	N	%	N	%
	1181	20,4	717	25,0	464	15,9
40-49 anni	347	23,1	202	29,8	145	17,7
50-59 anni	399	22,6	233	25,7	166	19,3
60-69 anni	305	18,9	193	23,2	112	14,3
70-79 anni	130	14,5	89	19,7	41	9,2

TABELLA 4 Prevalenza dell'assunzione di alcolici nel campione totale (n=5776) e stratificato per sesso, per età e per età e sesso.

	Campione totale		Uomini		Donne	
	N	%	N	%	N	%
	2613	45,2	1788	62,4	2085	28,0
40-49 anni	559	37,3	368	54,3	191	23,3
50-59 anni	802	45,4	579	64,0	223	25,9
60-69 anni	800	49,6	546	65,7	254	32,5
70-79 anni	452	50,3	295	65,3	157	35,2

(44,2% del totale; 61,6% M vs 27,9% F) beve vino con una media di 2,4 bicchieri/die.

Parametri antropometrici

Durante la visita, il medico ha rilevato l'altezza e il peso. In fase di elaborazione dei dati, è stato calcolato l'indice di massa corporea (IMC = peso/altezza²). Il peso e l'altezza medi (±DS) sono rispettivamente di 72,5±13,4 kg e 1,65±0,9 m (ne-

gli uomini 78,5±11,7 kg e 1,71±0,07 m mentre nelle donne 66,6±12,4 kg e 1,60±0,07 m [p per i due confronti <0,0001]). L'IMC medio (±DS) è 26,5±4,3 kg/m² e si colloca nella fascia del sovrappeso, sia negli uomini (26,9±3,6) che nelle donne (26,2±4,9; p<0,0001) (tabella 5). La figura 16 mostra la distribuzione del campione nelle classi di IMC stabilite dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (magrezza grave <16; magrezza moderata 16-17; ma-

TABELLA 5 Dati antropometrici nel campione totale (n=5835) e stratificato per sesso, per età e per età e sesso.

	Campione totale Media ± DS	Uomini Media ± DS	Donne Media ± DS	p (*)
ALTEZZA (m)				
	1,65 ± 0,09	1,71 ± 0,07	1,60 ± 0,07	<0,0001
40-49 anni	1,67 ± 0,09	1,74 ± 0,07	1,61 ± 0,07	
50-59 anni	1,65 ± 0,09	1,71 ± 0,07	1,59 ± 0,06	
60-69 anni	1,65 ± 0,08	1,70 ± 0,06	1,59 ± 0,07	
70-79 anni	1,63 ± 0,09	1,69 ± 0,07	1,58 ± 0,07	
p (°)	<0,0001			
PESO (kg)				
	72,5 ± 13,4	78,5 ± 11,6	66,6 ± 12,4	<0,0001
40-49 anni	72,2 ± 14,9	80,6 ± 12,3	65,2 ± 13,2	
50-59 anni	73,1 ± 13,4	79,0 ± 11,4	67,0 ± 12,5	
60-69 anni	72,7 ± 12,4	77,4 ± 11,3	67,7 ± 11,6	
70-79 anni	71,5 ± 12,5	76,5 ± 11,0	66,5 ± 11,9	
p (°)	=0,021			
IMC (kg/m²)				
	26,5 ± 4,3	26,9 ± 3,5	26,2 ± 4,9	<0,0001
40-49 anni	25,8 ± 4,5	26,7 ± 3,7	25,0 ± 5,0	
50-59 anni	26,7 ± 4,3	27,0 ± 3,4	26,4 ± 5,1	
60-69 anni	26,8 ± 4,1	26,9 ± 3,6	26,7 ± 4,5	
70-79 anni	26,9 ± 4,1	26,9 ± 3,5	26,8 ± 4,7	
p (°)	<0,0001			

(*) t di Student per uomini vs donne; (°) ANOVA tra classi di età

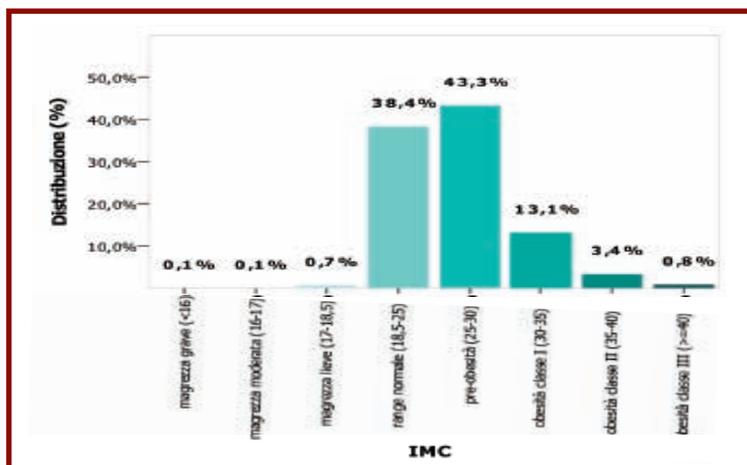


FIGURA 16 Distribuzione per classi di IMC definite dall'OMS nel campione totale (n=5853).

preziosità lieve 17-18,5; range normale 18,5-25; pre-obesità 25-30; obesità di classe I 30-35; obesità di classe II 35-40; obesità di classe III ≥ 40). Il 38,4% del campione è normopeso, ma più della metà dei soggetti rientra nelle categorie di pre-obesità e di obesità di classe I. Anche suddividendo il campione nelle classi standard di IMC (normopeso <25 ; sovrappeso 25,0-29,9; obeso 30,0-39,9; grande obeso ≥ 40) si conferma il dato precedente, in quanto il 43% dei soggetti è in sovrappeso (figura 17). Il pattern di distribuzione è

però differente tra uomini e donne: queste ultime, pur avendo un valore di IMC medio ≥ 25 , sono prevalentemente normopeso (47% F vs 32% M).

D'altra parte è da notare che i grandi obesi sono quasi esclusivamente di sesso femminile. Esaminando il dato distinto per classi di età si osserva che solo nei più giovani il quadro differisce da quello medio, con una maggiore prevalenza dei soggetti normopeso. Queste evidenze sono ulteriormente confermate nella distribuzione per età e sesso: mentre negli uomini la categoria prevalen-

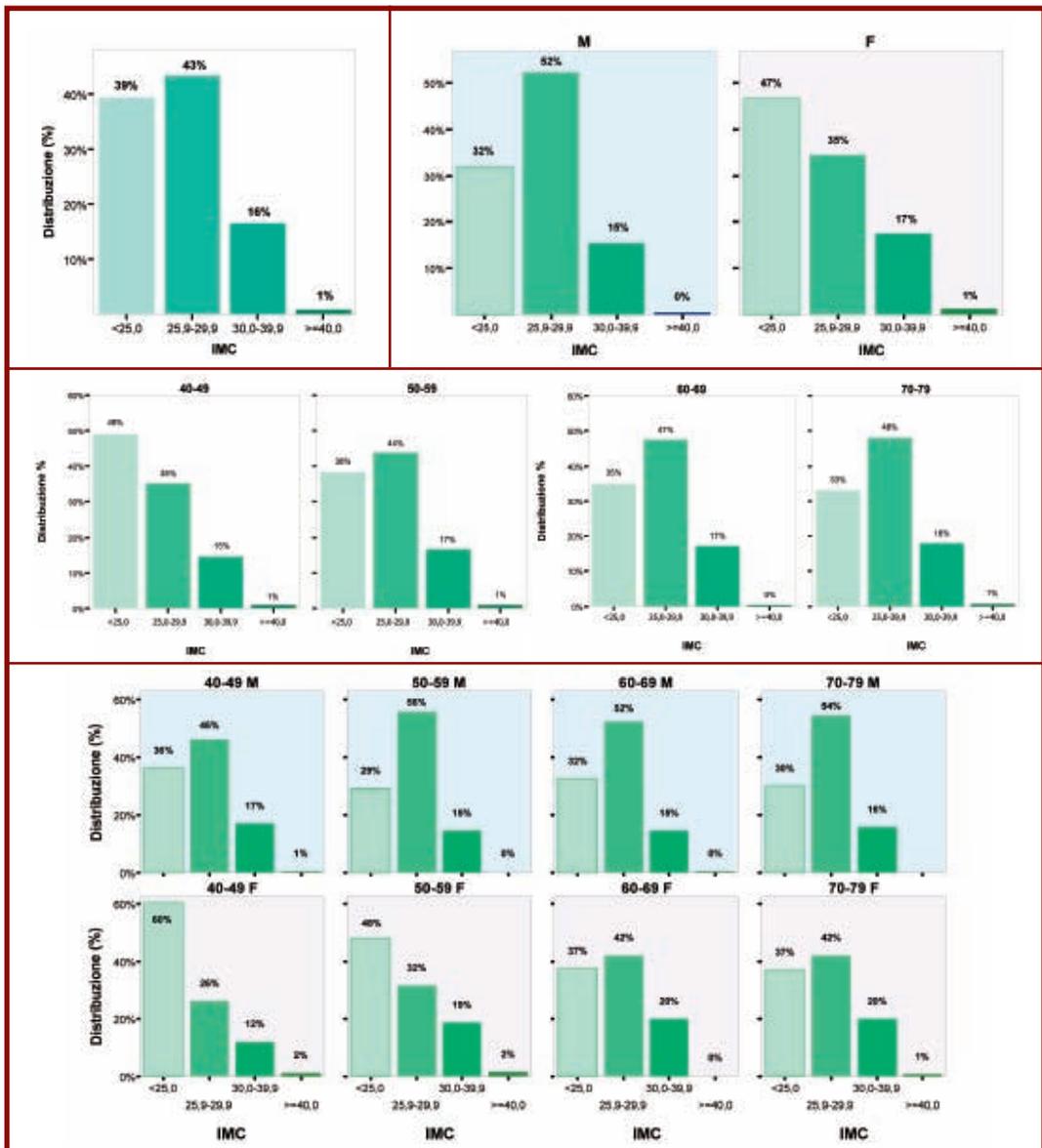


FIGURA 17 Distribuzione per classi di IMC nel campione totale (n=5853) e stratificato per sesso, per età e per età e sesso.

TABELLA 6 Prevalenza di obesità (IMC ≥ 30) nel campione totale (n=5853) e stratificato per sesso, per età e per età e sesso.

	Campione totale		Uomini		Donne	
	N	%	N	%	N	%
	1015	17,4	463	16,0	552	18,8
40-49 anni	237	15,7	122	17,8	115	13,9
50-59 anni	317	17,8	139	15,3	178	20,5
60-69 anni	291	17,8	128	15,2	163	20,6
70-79 anni	170	18,7	74	16,2	96	21,4

te nelle varie classi di età rimane sempre quella del sovrappeso, nelle donne si osserva un'alta percentuale (60%) di normopeso giovani che va gradualmente diminuendo fino ad essere superata dalla percentuale di donne sovrappeso nella fascia di età 60-69 (post-menopausa).

I soggetti obesi (IMC ≥ 30) rappresentano complessivamente il 17% del campione, in particolare il 16,0% degli uomini e il 18,8% delle donne e questa prevalenza aumenta solo leggermente con l'età (40-49 anni 15,7%; 50-59 anni 17,8%; 60-69 anni 17,8%; 70-79 anni 18,7%) (**tabella 6**).

Tuttavia, mentre nei maschi si conferma il dato generale, nelle femmine questa percentuale aumenta dal 13,9% a 40-49 anni fino al 20,5% a 50-59 anni nel periodo peri-menopausale per poi rimanere più o meno costante, consolidando il dato che l'obesità è più frequente nelle donne non più fertili.

Parametri vitali

La pressione arteriosa, calcolata come media di tre determinazioni consecutive, presenta valori medi (\pm DS) di 132,0 \pm 14,7 mm Hg per la sistolica (PAS) e di 81,2 \pm 7,9 mm Hg per la diastolica (PAD). La frequenza cardiaca, rilevata al termine della misurazione della pressione, mostra un valore medio (\pm DS) di 73,3 \pm 8,5 battiti per minuto (bpm) (**tabella 7**).

Nella stessa tabella sono evidenti differenze significative per i tre valori tra uomini e donne ($p < 0,0001$), essendo in queste ultime più bassa la PAS/PAD (130,9 \pm 15,5 / 80,6 \pm 8,0 mm Hg F vs 133,0 \pm 13,8 / 81,9 \pm 7,8 mm Hg M) e più alta la frequenza (74,0 \pm 8,5 bpm F vs 72,6 \pm 8,5 bpm M). I valori pressori sistolici e diastolici aumentano con l'età ($p < 0,0001$ tra le classi di età) e l'aumento è più marcato nelle donne.

TABELLA 7 Valori pressori e frequenza cardiaca nel campione totale e stratificato per sesso, per età e per età e sesso.

	Campione totale Media \pm DS	Uomini Media \pm DS	Donne Media \pm DS	p (*)
PAS (mm Hg) n=5683				
	132,0 \pm 14,7	133,0 \pm 13,8	130,9 \pm 15,5	<0,0001
40-49 anni	124,8 \pm 13,0	127,6 \pm 12,2	122,5 \pm 13,1	
50-59 anni	130,7 \pm 13,9	131,6 \pm 13,8	129,7 \pm 13,9	
60-69 anni	136,1 \pm 13,9	136,0 \pm 13,2	136,2 \pm 14,7	
70-79 anni	139,1 \pm 14,6	138,6 \pm 13,9	139,6 \pm 15,3	
p (°)	<0,0001			
PAD (mm Hg) n=5844				
	81,2 \pm 7,9	81,9 \pm 7,8	80,6 \pm 8,0	<0,0001
40-49 anni	79,6 \pm 8,3	81,7 \pm 8,2	77,9 \pm 7,9	
50-59 anni	81,6 \pm 8,0	82,5 \pm 7,9	80,8 \pm 7,9	
60-69 anni	82,2 \pm 7,5	82,2 \pm 7,5	82,3 \pm 7,4	
70-79 anni	81,3 \pm 7,7	80,7 \pm 7,6	81,8 \pm 7,9	
p (°)	<0,0001			
FREQUENZA (bpm) n=5773				
	73,3 \pm 8,5	72,6 \pm 8,5	74,0 \pm 8,5	<0,0001
40-49 anni	72,9 \pm 8,4	71,5 \pm 8,2	74,0 \pm 8,5	
50-59 anni	73,4 \pm 8,6	72,9 \pm 8,6	73,9 \pm 8,5	
60-69 anni	73,2 \pm 8,3	72,7 \pm 8,3	73,7 \pm 8,3	
70-79 anni	73,9 \pm 8,7	73,3 \pm 8,7	74,5 \pm 8,7	
p (°)	=0,043			

(*) t di Student per uomini vs donne; (°) ANOVA tra classi di età.

TABELLA 8 Livelli dei parametri biochimici dosati sul plasma fresco nel campione totale e stratificato per sesso, per età e per età e sesso.

	Campione totale Media ± DS	Uomini Media ± DS	Donne Media ± DS	p (*)
CT (mg/dL) n=5710				
	205,3 ± 35,9	202,5 ± 35,7	208,0 ± 35,9	<0,0001
40-49 anni	199,1 ± 35,3	203,3 ± 36,4	195,5 ± 33,9	
50-59 anni	209,7 ± 35,9	207,1 ± 35,3	212,5 ± 36,2	
60-69 anni	208,2 ± 35,4	201,9 ± 35,5	214,9 ± 34,2	
70-79 anni	201,7 ± 36,1	193,2 ± 34,1	210,4 ± 36,0	
p (°)	<0,0001			
C-HDL (mg/dL) n=5710				
	54,8 ± 12,2	50,7 ± 10,4	58,8 ± 12,4	<0,0001
40-49 anni	54,6 ± 12,0	49,6 ± 9,7	58,9 ± 12,2	
50-59 anni	55,1 ± 12,5	50,8 ± 10,4	59,6 ± 12,8	
60-69 anni	55,0 ± 12,2	51,2 ± 10,5	59,0 ± 12,5	
70-79 anni	54,0 ± 11,9	51,0 ± 11,2	57,1 ± 11,8	
p (°)	=0,71			
TG (mg/dL) n=5710				
	132,8 ± 102,1	149,9 ± 120,6	115,9 ± 76,1	<0,0001
40-49 anni	123,7 ± 110,5	155,5 ± 135,7	97,2 ± 74,3	
50-59 anni	140,3 ± 119,5	163,3 ± 148,3	115,9 ± 70,2	
60-69 anni	134,7 ± 87,5	142,6 ± 91,5	126,3 ± 82,3	
70-79 anni	129,9 ± 68,0	127,8 ± 64,7	132,0 ± 71,2	
p (°)	<0,0001			
C-LDL (mg/dL) (•) n=5614				
	124,9 ± 29,9	123,3 ± 29,3	126,5 ± 30,3	<0,0001
40-49 anni	120,6 ± 28,7	124,3 ± 28,8	117,5 ± 28,3	
50-59 anni	128,2 ± 30,5	126,1 ± 29,2	130,3 ± 31,7	
60-69 anni	127,0 ± 29,6	123,0 ± 29,7	131,3 ± 29,0	
70-79 anni	122,1 ± 29,8	116,8 ± 28,6	127,5 ± 30,1	
p (°)	<0,0001			
GLUCOSIO (mg/dL) n=5547				
	98,3 ± 28,2	101,7 ± 29,6	94,9 ± 26,3	<0,0001
40-49 anni	91,7 ± 20,6	95,2 ± 24,0	88,7 ± 16,6	
50-59 anni	97,7 ± 26,9	100,5 ± 26,1	94,8 ± 27,4	
60-69 anni	102,9 ± 33,6	106,3 ± 35,2	99,4 ± 31,4	
70-79 anni	102,3 ± 28,7	105,9 ± 30,4	98,6 ± 26,4	
p (°)	<0,0001			
APO B (mg/dL) n=5710				
	111,4 ± 25,2	112,5 ± 25,3	110,4 ± 25,1	=0,002
40-49 anni	106,7 ± 25,5	113,1 ± 26,3	101,4 ± 23,5	
50-59 anni	113,7 ± 25,3	114,8 ± 25,3	112,6 ± 25,2	
60-69 anni	113,6 ± 24,7	112,2 ± 25,1	115,2 ± 24,3	
70-79 anni	111,0 ± 24,3	107,6 ± 23,2	114,5 ± 24,9	
p (°)	<0,0001			
FIBRINOGENO (g/L) n=5710				
	3,41 ± 0,69	3,34 ± 0,70	3,47 ± 0,68	<0,0001
40-49 anni	3,24 ± 0,67	3,18 ± 0,66	3,30 ± 0,67	
50-59 anni	3,40 ± 0,67	3,31 ± 0,66	3,49 ± 0,67	
60-69 anni	3,48 ± 0,71	3,42 ± 0,72	3,55 ± 0,68	
70-79 anni	3,56 ± 0,68	3,50 ± 0,72	3,62 ± 0,65	
p (°)	<0,0001			

(*) t di Student per uomini vs donne; (°) ANOVA tra classi di età; (•) calcolato con la formula di Friedewald.

Parametri biochimici

Sui campioni di sangue prelevati sono stati eseguiti presso il laboratorio centralizzato Fleming di Brescia 7 dosaggi biochimici: 5 marker riguardanti il profilo lipidico (colesterolo totale [CT], colesterolo HDL [C-HDL], colesterolo LDL [C-LDL], apoproteina B [apoB], trigliceridi [TG]), il glucosio e il fibrinogeno. I valori medi (\pm DS) di ciascun parametro sono riportati in **tabella 8**.

Il CT decresce con l'età negli uomini, mentre aumenta nelle donne partendo da valori medi più bassi che nei coetanei maschi ($195,5 \pm 33,9$ mg/dL F vs $203,3 \pm 36,4$ mg/dL M a 40-49 anni; $p < 0,0001$) raggiungendo il plateau nella fascia 50-59 anni, sempre in corrispondenza dell'inizio della menopausa. Nell'ultima fascia d'età la differenza tra i sessi aumenta, ma è inversa ($210,4 \pm 36,0$ mg/dL F vs $193,2 \pm 34,1$ mg/dL M; $p < 0,0001$). Un pattern simile si osserva con i livelli di apoB e di C-LDL.

La differenza nei livelli di C-HDL tra i due sessi è di 8 mg/dL, come atteso ($p < 0,0001$). Negli uomini non si osservano variazioni di rilievo all'aumentare dell'età, mentre nelle donne i livelli di C-HDL tendono a diminuire dopo i 60 anni.

I livelli medi di TG sono molto più alti negli uomini ($150,3$ mg/dL M vs $116,1$ mg/dL F) ed è anche più ampia la DS; mentre nelle donne si osserva un aumento graduale con l'età, negli uomini si verifica una diminuzione a partire dalla fascia 50-59 anni ($p < 0,0001$ per tutti i confronti tra i sessi e entro le classi di età).

I livelli medi di glucosio, più bassi nelle femmine, aumentano con l'età in entrambi i sessi, mantenendo più o meno costante la differenza da 6 a 8 mg/dL ($p < 0,0001$ per tutti i confronti).

Infine, i livelli di fibrinogeno, più alti nelle donne ($p < 0,0001$), aumentano con l'età in modo graduale negli uomini, mentre nelle donne aumentano sensibilmente tra i 40-49 anni ed i 50-59 anni, mantenendosi sempre a valori superiori a quelli dei coetanei dell'altro sesso.

Anamnesi patologica

La prevalenza di ipertensione è stata valutata sulla base della diagnosi registrata dal MMG, della presenza di terapie antipertensive o di valori di pressione arteriosa $\geq 140/90$ mm Hg.

Per l'1,2% dei soggetti non è stato possibile determinare l'eventuale presenza di ipertensione in quanto non era disponibile il dato sulla pressione arteriosa e gli altri criteri di determinazione della condizione patologica erano negativi. D'altra parte, il 18% degli ipertesi risulta tale solo in virtù dei valori pressori.

La percentuale di soggetti ipertesi è del 52% (**figura 18**) e non differisce sostanzialmente tra uomini e donne; dopo stratificazione per l'età, emergono differenze tra i due sessi: in età giovane la prevalenza è più bassa nelle donne (20,6% F vs 30,9% M), mentre nell'età anziana lo è negli uomini (78,5% F vs 79,4% M), dimostrando ancora una volta come la menopausa possa modificare i trend di una condizione migliore nel sesso femminile solo nell'età fertile (**tabella 9**). Le dislipidemie sono state distinte in ipercolesterolemia (CT ≥ 200 mg/dL e/o LDL ≥ 130 mg/dL), ipertrigliceridemia (TG ≥ 170 mg/dL) e dislipidemia mista (CT ≥ 200 mg/dL e/o LDL ≥ 130 mg/dL e TG ≥ 170 mg/dL). Complessivamente, i pazienti dislipidemici costituiscono il 62% del campione totale (**figura 19**).

TABELLA 9 Prevalenza di ipertensione nel campione totale (n=5774) e stratificato per sesso, per età e per età e sesso.

	Campione totale		Uomini		Donne	
	N	%	N	%	N	%
	2991	51,8	1549	54,1	1442	49,5
40-49 anni	378	25,3	209	30,9	169	20,6
50-59 anni	840	47,6	446	49,6	394	45,7
60-69 anni	1075	66,1	547	65,4	528	66,9
70-79 anni	698	78,5	347	77,6	351	79,4

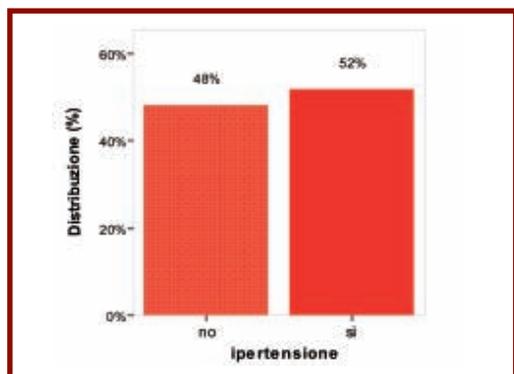


FIGURA 18 Prevalenza di ipertensione nel campione totale (n=5774).

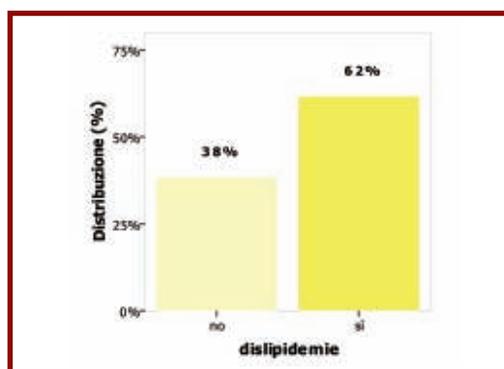


FIGURA 19 Prevalenza di ipertensione nel campione totale (n=5707).

TABELLA 10 Prevalenza di soggetti dislipidemici nel campione totale (n=5707) e stratificato per sesso, per età e per età e sesso.

	Campione totale		Uomini		Donne	
	N	%	N	%	N	%
IPERCOLESTEROLEMIA (CT>200 mg/dL e/o LDL >130 mg/dL)						
	3173	55,6	1512	53,3	1661	57,9
40-49 anni	700	47,0	361	53,4	339	41,7
50-59 anni	1057	60,9	526	58,8	531	63,0
60-69 anni	971	60,6	447	54,3	524	67,3
70-79 anni	445	50,6	178	40,1	267	61,2
IPETRIGLICERIDEMIA (TG>170 mg/dL)						
	1189	20,8	778	27,4	411	14,3
40-49 anni	259	17,4	197	29,1	62	7,6
50-59 anni	385	22,1	265	29,6	120	14,2
60-69 anni	357	22,3	216	26,2	141	18,1
70-79 anni	188	21,4	100	22,5	88	20,2
DISLIPIDEMIA MISTA (CT>200 mg/dL e/o LDL>130 mg/dL e TG>170 mg/dL)						
	845	14,8	535	18,9	310	10,8
40-49 anni	187	12,6	144	21,3	43	5,3
50-59 anni	276	15,9	183	20,5	93	11,0
60-69 anni	262	16,4	151	18,3	111	14,2
70-79 anni	120	13,6	57	12,8	63	14,4

Più di metà del campione totale (55,6%) è ipercolesterolemico. La percentuale è maggiore nelle donne (57,9% F vs 53,3% M) ed aumenta fino alla classe d'età 60-69 anni (67,3%), per poi discendere a 61,2% nella classe 70-79 anni. Negli uomini invece il picco di prevalenza si ha nella classe 50-59 anni (58,8%) (tabella 10).

La prevalenza di diabete mellito di tipo 2 è stata valutata sulla base della diagnosi del MMG, della presenza di terapie antidiabetiche o di valori di glicemia ≥ 126 mg/dL.

Per il 4,8% dei soggetti non è stato possibile stabilire l'eventuale presenza di diabete in quanto non era disponibile il dato sulla glicemia e gli altri due criteri di determinazione erano negativi.

Per il 23% dei soggetti diabetici, i livelli di glucosio sono superiori al cut off che determina la patologia, ma la condizione non è diagnosticata dal

TABELLA 11 Prevalenza di diabete nel campione totale (n=5774) e stratificato per sesso, per età e per età e sesso.

	Campione totale		Uomini		Donne	
	N	%	N	%	N	%
	722	13,0	432	15,6	290	10,4
40-49 anni	71	4,9	42	6,3	29	3,7
50-59 anni	188	11,1	109	12,5	79	9,6
60-69 anni	287	18,3	177	22,1	110	14,4
70-79 anni	176	20,5	104	23,9	72	17,0

TABELLA 12 Definizione di sindrome metabolica (linee guida ATP-III).

DETERMINANTE	LIVELLO DEFINITO
Pressione arteriosa (PA)	$\geq 130/85$ mm Hg
Obesità addominale (circonferenza vita) (*)	
Uomini	>102 cm
Donne	>88 cm
Trigliceridi	≥ 150 mg/dL
Colesterolo HDL	
Uomini	<40 mg/dL
Donne	<50 mg/dL
Glucosio a digiuno	≥ 110 mg/dL

(*) determinante surrogato: IMC ≥ 27 kg/m²

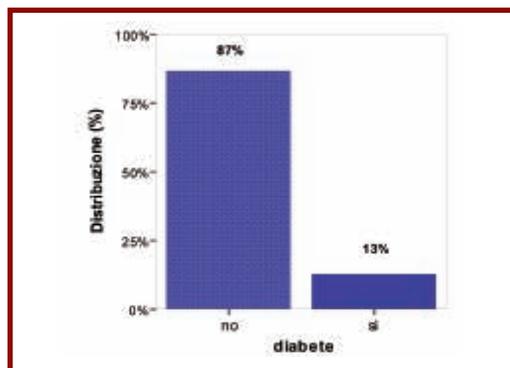


FIGURA 20 Prevalenza di diabete nel campione totale (n=5568).

MMG, né controllata da una terapia ipoglicemizzante.

Il 13% del campione è diabetico (figura 20); la prevalenza è diversa tra uomini e donne (15,6% M vs 10,4% F) (tabella 11). Dopo ulteriore stratificazione per l'età, questa differenza perdura ed aumenta con l'invecchiamento (6,3% M vs 3,7% F età 40-49 anni; 23,9% M vs 17,0% F età 70-79 anni).

Utilizzando la definizione dell'ATP-III [ATP III 2001] si può condurre una valutazione per determinare la prevalenza nel campione CHECK di

sogetti con sindrome metabolica (SM) (tabella 12).

Non disponendo del dato sulla circonferenza vita per tutti i soggetti, è stato utilizzato l'IMC \geq 27 kg/m 2 come determinante surrogato.

In figura 21 è mostrata la distribuzione del numero di determinanti; la massima prevalenza si ha per la presenza nei soggetti di un solo determinante (30,9%). Negli uomini invece hanno la stessa prevalenza 1 e 2 determinanti (30,0% e 30,3%), mentre nelle donne è più alta la percentuale di soggetti con un solo determinante (31,7%).

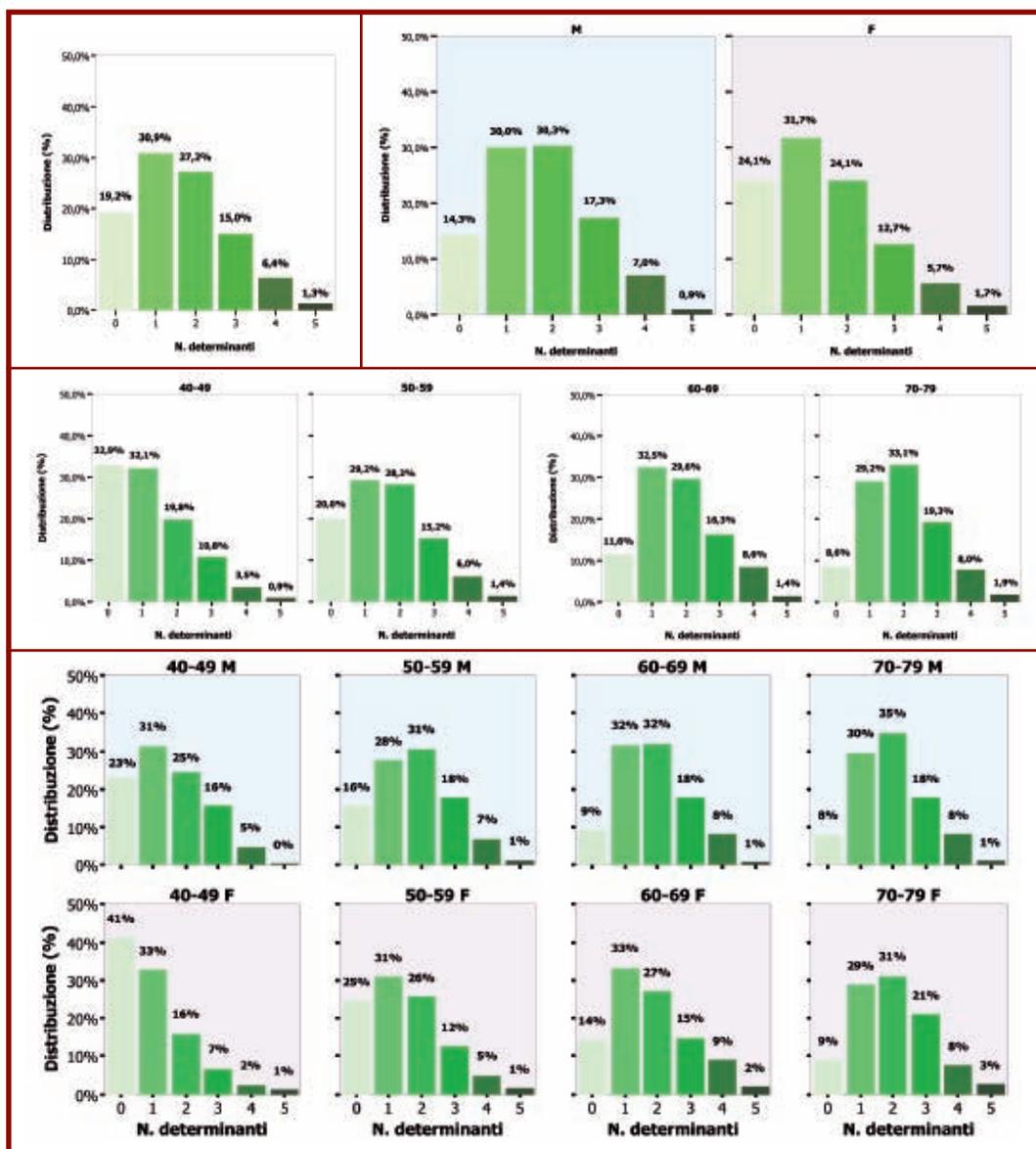


FIGURA 21 Distribuzione del numero di determinanti la SM nel campione totale (n=5530) e stratificato per sesso, per età e per età e sesso.

TABELLA 13 Prevalenza dei singoli determinanti nel campione totale (n=5530) e stratificato per sesso.

	Campione totale		Uomini		Donne	
	N	%	N	%	N	%
PA ≥130/85 mm Hg	3552	60,8	1887	65,0	1665	56,6
C-HDL <40 (M)/<50 (F) mg/dL	991	17,4	326	11,5	665	23,2
TG ≥150 mg/dL	1597	28,0	989	34,8	608	21,2
IMC ≥27 kg/m ²	2330	39,9	1272	43,9	1058	36,0
GLUCOSIO ≥110 mg/dL	887	16,0	549	19,9	338	12,1

Il pattern di distribuzione negli uomini stratificati per età rimane invariato e simile a quello complessivo, anche se aumentando l'età aumenta la percentuale di soggetti con 2 determinanti fino a diventare la più prevalente a 70-79 anni. Nelle donne i cambiamenti prodotti dall'età sono molto più marcati con dei profili estremamente differenti nella fascia 40-49 (massima prevalenza, 41% di soggetti con 0 determinanti) e nella fascia 70-79 dove la percentuale di soggetti con 3, 4 e 5 determinanti è maggiore che nei maschi coetanei.

Tra i determinanti che concorrono a porre una diagnosi di SM il più prevalente è la PAS/PAD ≥130/80 mm Hg (60,8%), seguito dall'IMC ≥27 kg/m² (39,9%). Le differenze tra uomini e donne si evidenziano per tutti i determinanti (**tabella 13**).

La sindrome metabolica viene definita dalla presenza di almeno 3 dei 5 determinanti sopra descritti. Da ciò, la prevalenza di SM è del 23% nel campione totale (**figura 22**), con una maggior diffusione negli uomini (25,3%) che nelle donne (20,1%). I valori percentuali aumentano con l'età in entrambi i sessi, ma nelle donne l'aumento è più marcato, tanto che mentre nella fascia d'età inferiore la SM è meno prevalente nelle femmine, nella fascia d'età 70-79 la situazione si inverte (**tabella 14**).

Per la maggior parte dei soggetti con SM (94,7%), il determinante più prevalente è la pressione arteriosa superiore al cut off, presente in quasi tutti i soggetti (94,7%), mentre le HDL sono al di sotto del valore limite solo in meno della metà dei soggetti con SM (**figura 23**).

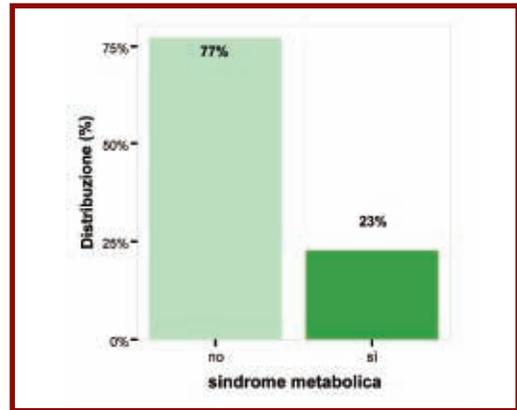


FIGURA 22 Prevalenza di sindrome metabolica nel campione totale (n=5530).

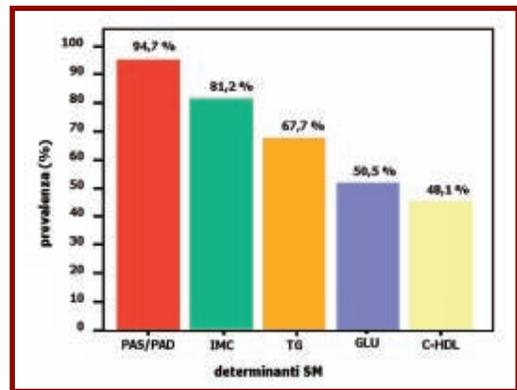


FIGURA 23 Prevalenza dei singoli determinanti nei soggetti con sindrome metabolica (n=1256).

TABELLA 14 Prevalenza di sindrome metabolica nel campione totale (n=5530) e stratificato per sesso, per età e per età e sesso.

	Campione totale		Uomini		Donne	
	N	%	N	%	N	%
	1256	22,7	697	25,3	559	20,1
40-49 anni	219	15,2	138	21,0	81	10,3
50-59 anni	380	22,6	227	26,1	153	18,8
60-69 anni	408	26,3	214	26,9	194	25,6
70-79 anni	249	29,2	118	27,3	131	31,1

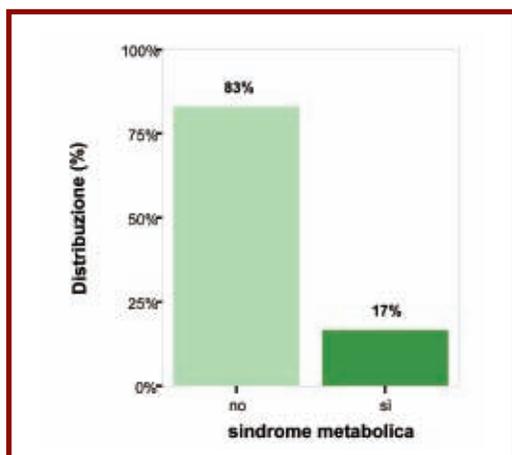


FIGURA 24 Prevalenza di sindrome metabolica nel campione totale esclusi i diabetici (n=4846).

Se si escludono i soggetti diabetici, la prevalenza di sindrome metabolica scende al 16,7% nel campione totale (**figura 24**), in particolare al 18,6% negli uomini e al 15,0% nelle donne. Con l'età la percentuale negli uomini non cambia in modo rilevante, mentre nelle donne cresce drasticamente (**tabella 15**).

In **tabella 16** è riportata la storia vascolare pregressa. Tutte le patologie sono più prevalenti nell'uomo, ad eccezione dell'angina, come atteso. L'infarto miocardico acuto (IMA) è a quasi totale carico degli uomini (5,3% M vs 0,9% F), così come la malattia vascolare periferica (AOAI) (2,5% M vs 0,3% F), mentre gli attacchi ischemici transienti (TIA) colpiscono per il 40% le donne. La prevalenza degli eventi aumenta con l'età in modo significativo, anche se ogni evento presenta un pattern di aumento diverso. Il confronto tra i sessi al crescere dell'età conferma la tendenza espressa

TABELLA 15 Prevalenza di sindrome metabolica nel campione totale esclusi i diabetici (n=4846) e stratificato per sesso, per età e per età e sesso.

	Campione totale		Uomini		Donne	
	N	%	N	%	N	%
	809	16,7	435	18,6	374	15,0
40-49 anni	178	13,0	114	18,5	64	8,5
50-59 anni	259	17,3	151	19,8	108	14,6
60-69 anni	225	17,6	107	17,1	118	18,1
70-79 anni	147	21,6	63	19,0	84	23,9

TABELLA 16 Prevalenza di eventi vascolari pregressi e di IVS nel campione totale (n=5846) e stratificato per sesso, per età e per età e sesso.

	Campione totale		Uomini		Donne		p (*)
	N	%	N	%	N	%	
ANGINA							
	113	1,9	68	2,3	45	1,5	=0,029
40-49 anni	3	0,2	2	0,3	1	0,1	=0,455
50-59 anni	21	1,2	16	1,8	5	0,6	=0,021
60-69 anni	35	2,1	18	2,1	17	2,1	=0,866
70-79 anni	54	6,0	32	7,0	22	4,9	=0,179
p (*)	<0,0001						
ANGINA INSTABILE							
	74	1,3	48	1,7	26	0,9	=0,015
40-49 anni	2	0,1	2	0,3	0	0,0	=0,119
50-59 anni	22	1,2	14	1,5	8	0,9	=0,323
60-69 anni	25	1,5	17	2,0	8	1,0	=0,132
70-79 anni	25	2,8	15	3,3	10	2,2	=0,330
p (*)	<0,0001						
INFARTO MIOCARDICO ACUTO (IMA)							
	180	3,1	154	5,3	26	0,9	<0,0001
40-49 anni	12	0,8	10	1,5	2	0,2	=0,008
50-59 anni	49	2,7	48	5,3	1	0,1	<0,0001
60-69 anni	68	4,2	54	6,4	14	1,8	<0,0001
70-79 anni	51	5,6	42	9,2	9	2,0	<0,0001
p (*)	<0,0001						

	Campione totale		Uomini		Donne		p (*)
	N	%	N	%	N	%	
BY-PASS AORTO-CORONARICO (CABG)							
	46	0,8	39	1,3	7	0,2	<0,0001
40-49 anni	2	0,1	2	0,3	0	0,0	=0,119
50-59 anni	13	0,7	12	1,3	1	0,1	=0,003
60-69 anni	18	1,1	15	1,8	3	0,4	=0,006
70-79 anni	13	1,4	10	2,2	3	0,7	=0,022
p (°)	<0,0001						
ANGIOPLASTICA CORONARICA (PTCA)							
	76	1,3	65	2,2	11	0,4	<0,0001
40-49 anni	7	0,5	6	0,9	1	0,1	=0,031
50-59 anni	28	1,6	26	2,9	2	0,2	<0,0001
60-69 anni	25	1,5	18	2,1	7	0,9	=0,055
70-79 anni	16	1,8	15	3,3	1	0,2	<0,0001
p (°)	=0,013						
ATTACCO ISCHEMICO TRANSITORIO (TIA)							
	118	2,0	71	2,4	47	1,6	=0,020
40-49 anni	2	0,1	2	0,3	0	0,0	=0,119
50-59 anni	28	1,6	18	2,0	10	1,1	=0,162
60-69 anni	40	2,4	29	3,4	11	1,4	=0,007
70-79 anni	48	5,3	22	4,8	26	5,8	=0,516
p (°)	<0,0001						
ICTUS							
	41	0,7	25	0,9	16	0,5	=0,143
40-49 anni	2	0,1	0	0,0	2	0,2	=0,199
50-59 anni	7	0,4	5	0,5	2	0,2	=0,283
60-69 anni	18	1,1	12	1,4	6	0,8	=0,193
70-79 anni	14	1,5	8	1,7	6	1,3	=0,611
p (°)	<0,0001						
MALATTIA VASCOLARE PERIFERICA (AOAI)							
	82	1,4	73	2,5	9	0,3	<0,0001
40-49 anni	4	0,3	1	0,1	3	0,4	=0,416
50-59 anni	6	0,3	5	0,5	1	0,1	=0,115
60-69 anni	31	1,9	27	3,2	4	0,5	<0,0001
70-79 anni	41	4,5	40	8,7	1	0,2	<0,0001
p (°)	<0,0001						
IPERTROFIA VENTRICOLARE SINISTRA (IVS)							
	526	9,0	288	9,9	238	8,1	=0,014
40-49 anni	30	2,0	17	2,5	13	1,6	=0,212
50-59 anni	94	5,3	58	6,4	36	4,1	=0,035
60-69 anni	215	13,1	112	13,3	103	13,0	=0,859
70-79 anni	187	20,6	101	22,1	86	19,2	=0,281
p (°)	<0,0001						

(*) test del Chi-quadro per uomini vs donne nel campione totale e in ogni classe d'età; (°) test del Chi-quadro tra classi di età

dal dato medio; tuttavia per alcune condizioni patologiche non tutti i confronti maschi vs femmine nelle singole classi di età sono significativi.

Raggruppando i suddetti eventi vascolari, escluso l'IVS, il 9% dei soggetti risulta essere in prevenzione secondaria (PS) (**figura 25**), con un 12,2% negli uomini ed un 5,0% nelle donne (**tabella 17**). Stratificando anche per l'età si osser-

va lo stesso profilo nei due sessi, ma la differenza tende a diminuire con l'età (2,6% M vs 1,0% F età 40-49 anni; 26,2% M vs 13,6% F età 70-79 anni).

L'evento che più degli altri concorre a definire la prevenzione secondaria è l'infarto miocardico acuto (nel 36% dei soggetti in PS), seguito dal TIA (34%) e dall'angina (23%) (**figura 26**).

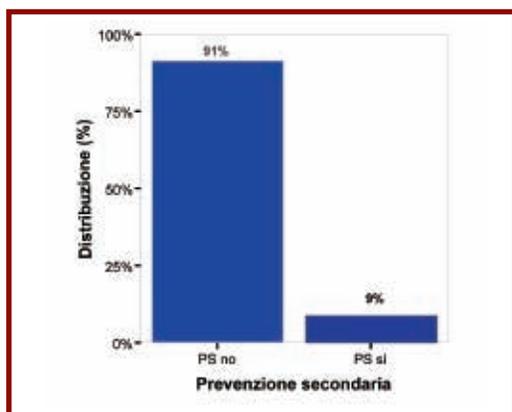


FIGURA 25 Distribuzione in prevenzione primaria o secondaria del campione totale (n=5846).

Anamnesi familiare

È interessante notare come la conoscenza da parte del soggetto stesso, e quindi indirettamen-

TABELLA 17 Prevalenza di soggetti in prevenzione secondaria nel campione totale (n=5846) e stratificato per sesso, per età e per età e sesso.

	Campione totale		Uomini		Donne	
	N	%	N	%	N	%
	501	8,6	354	12,2	147	5,0
40-49 anni	26	1,7	18	2,6	8	1,0
50-59 anni	116	6,5	88	9,6	28	3,2
60-69 anni	178	10,9	128	15,2	50	6,3
70-79 anni	181	20,0	120	26,2	61	13,6

te del suo MMG, della familiarità per le malattie vascolari precoci, l'ipertensione e le forme metaboliche nei parenti di primo grado sia disomogenea e non completa (**tabella 18**).

L'ipertensione rappresenta la patologia con la maggiore prevalenza di familiarità (49,6%), mentre la dislipidemia è quella con la maggiore percentuale di informazione mancante (18,7%).

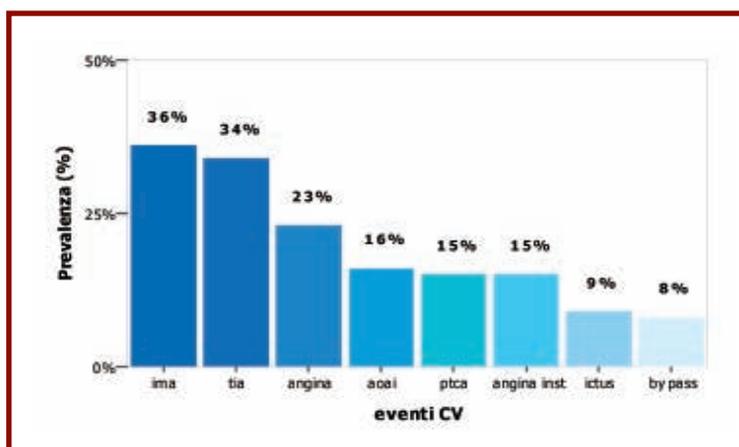


FIGURA 26 Prevalenza dei singoli eventi nei soggetti in prevenzione secondaria (n=501).

TABELLA 18 Prevalenza di familiarità per malattie vascolari e per dislipidemie, ipertensione e diabete nel campione totale (n=5846) e stratificato per sesso.

	Campione totale		Uomini		Donne	
	N	%	N	%	N	%
EVENTI CORONARICI	681	11,6	323	11,1	358	12,2
NON NOTO	313	5,4	171	5,9	142	4,8
EVENTI CEREBROVASCOLARI	454	7,8	205	7,1	249	8,5
NON NOTO	304	5,2	165	5,7	139	4,7
DISLIPIDEMIE	1579	27,0	763	26,3	816	27,7
NON NOTO	1096	18,7	598	20,6	498	16,9
IPERTENSIONE	2897	49,6	1346	46,4	1551	52,7
NON NOTO	600	10,3	344	11,8	256	8,7
DIABETE	1542	26,4	740	25,5	802	27,3
NON NOTO	494	8,5	265	9,1	229	7,8

TABELLA 19 Livelli di RCA a 10 anni nel campione totale (n=4844) stratificato per sesso e per età e sesso.

	Campione totale Media ± DS	Uomini Media ± DS	Donne Media ± DS	p (*)
RCA-FRAMINGHAM				
	10,2% ± 8,3%	13,7% ± 9,0%	7,0% ± 6,2%	<0,0001
40-49 anni	4,5% ± 3,7%	6,6% ± 3,9%	2,7% ± 2,5%	
50-59 anni	9,2% ± 6,2%	11,8% ± 6,4%	6,5% ± 4,7%	
60-69 anni	13,9% ± 8,6%	18,0% ± 8,5%	9,9% ± 6,5%	
70-79 anni	17,0% ± 10,2%	23,2% ± 9,4%	11,6% ± 7,4%	
p (*)	<0,0001			
RCA-CUORE				
	6,9% ± 8,2%	10,1% ± 9,7%	4,0% ± 4,9%	<0,0001
40-49 anni	1,7% ± 1,6%	2,7% ± 1,7%	0,8% ± 0,7%	
50-59 anni	4,4% ± 3,9%	6,5% ± 4,3%	2,3% ± 1,8%	
60-69 anni	9,8% ± 7,5%	14,2% ± 7,9%	5,5% ± 3,8%	
70-79 anni	18,2% ± 11,2%	25,6% ± 11,1%	11,9% ± 6,5%	
p (*)	<0,0001			

(*) t di Student per uomini vs donne; (*) ANOVA tra classi di età

RCA

Come indicato nella Nota 13 della CUF, in vigore durante lo svolgimento della prima fase dello studio, è stato calcolato il rischio % assoluto di incorrere in eventi coronarici in 10 anni (RCA), utilizzando la funzione di Framingham. Sono stati esclusi dal calcolo i pazienti in prevenzione secondaria,

mentre i diabetici erano compresi. Con una determinazione *post-hoc* è stato calcolato il rischio % assoluto di incorrere in eventi cardiovascolari in 10 anni (RCA) anche con la funzione CUORE.

Il rischio medio (±DS) nel campione totale, calcolato con la funzione di Framingham, è 10,2%±8,3% (**tabella 19**). Si osserva una netta e

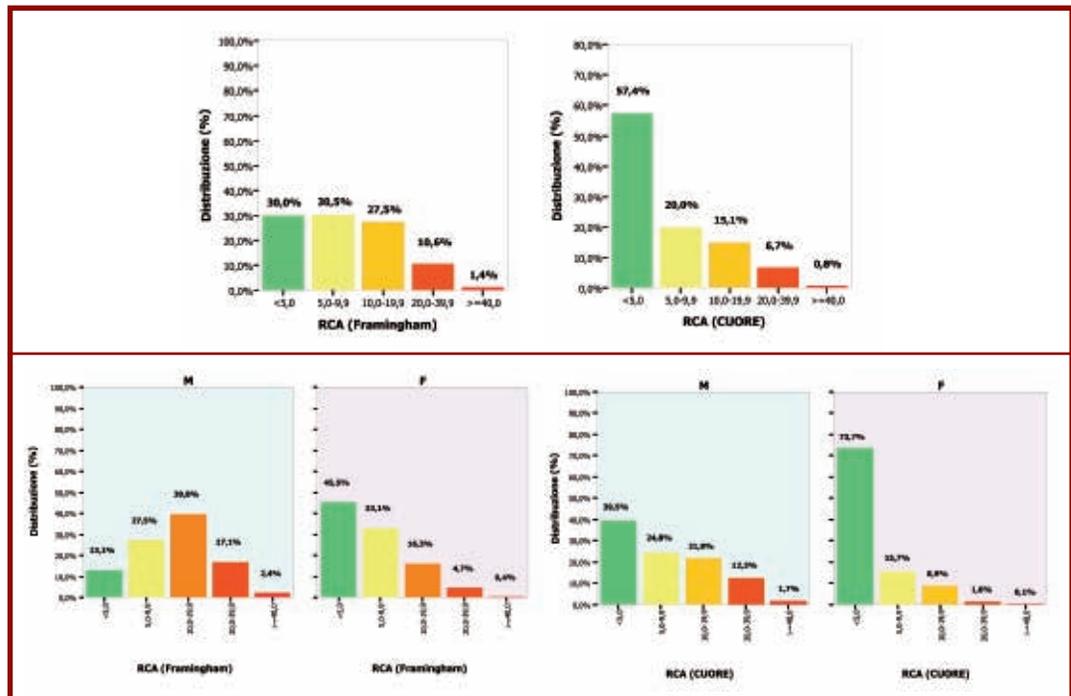


FIGURA 27 Distribuzione dell'RCA-Framingham e dell'RCA-CUORE per classi di rischio nel campione totale (n=4844) e stratificato per sesso, per età e per età e sesso.

>>> segue

significativa differenza ($p < 0,0001$) tra gli uomini (13,7%±9,0%) e le donne (7,0%±6,2%) che si collocano in due classi di rischio diverse.

Il rischio medio (±DS) dell'intero campione, calcolato con la funzione CUORE, è 6,9%±8,2%, inferiore rispetto a quello calcolato con la funzione di Framingham sia nei maschi che nelle femmine e in tutte le classi di età tranne per la classe 70-79 anni (18,2%±11,2% con CUORE vs 17,0%±10,2% con Framingham).

I soggetti sono stati stratificati per classi di rischio, secondo le carte europee (<5% rischio basso; 5-10% rischio medio-basso; 10-20% rischio medio; 20-40% rischio alto; ≥40% rischio molto alto) (**figura 27**).

Nella valutazione del rischio secondo la funzione di Framingham, il 90% circa del campione cade nelle prime tre classi di rischio, distribuendosi equamente, e quindi solo il 10% è ad alto rischio, trovandosi oltre il cut off del 20%, soglia definita dalla Nota per il rimborso della terapia con statine. Nella distribuzione del rischio calcolato con la funzione CUORE si osserva un andamento diverso: il campione è più spostato verso le classi di rischio inferiori (nella classe con RCA <5% si colloca il 30,0% del campione se si usa l'algoritmo di Framingham e il 57,4% del campione se si usa l'algoritmo CUORE) (**figura 27**).

La distribuzione è molto differente tra i due sessi: con la funzione Framingham, negli uomini si osserva la massima prevalenza nella classe a rischio medio (40% classe 10-19%); nelle donne la curva decresce progressivamente, con la massima prevalenza nella classe a rischio basso (46% classe <5%). Con la funzione CUORE si osserva invece lo stesso andamento per entrambi i sessi, con percentuali maggiori nella classe di rischio

più bassa (anche se con una netta differenza tra uomini e donne: 39,5% vs 73,7% rispettivamente) (**figura 27**).

La stratificazione del rischio per età mostra per entrambe le funzioni la tendenza del campione a spostarsi verso le classi superiori con l'aumentare dell'età. Notevole differenza si osserva nella distribuzione delle classi 40-49 anni e 50-59 anni con la funzione CUORE il campione rientra quasi completamente nelle prime due classi (96,5% e 68,7% nelle due classi di età), mentre il calcolo del rischio con la funzione di Framingham sposta il campione verso le classi di rischio intermedie (nella classe di età 50-59 si riscontrano le percentuali più alte nelle classi di rischio 5,0-9,9% e 10,0-19,9%, rispettivamente 37,9% e 29,6%) (**figura 27**).

Ancora più interessante è la stratificazione per età e sesso: negli uomini, con l'aumentare dell'età, viene preservata la forma, ma il picco si sposta verso destra (classi di rischio maggiori); nelle donne dopo i 60 anni la forma si modifica e tende ad assomigliare a quella maschile, pur mantenendo il picco su un rischio medio-basso. Da notare come la distribuzione nel caso delle due funzioni differisca in modo particolare negli uomini dai 50 ai 59 anni e nelle donne dai 60 ai 69 anni (**figura 27**).

Con una valutazione meno dettagliata si può notare come la prevalenza di soggetti maschi con RCA ≥20% (calcolato con Framingham) aumenti dall'1,6% nei più giovani fino al 57,6% negli anziani, mentre la prevalenza di femmine con RCA sopra il cut off sia molto più bassa e vada dallo 0,3% al 14,8%.

La percentuale di soggetti con RCA-CUORE ≥20% è più bassa di quella corrispondente secondo Framingham in entrambi i sessi e in tutte

TABELLA 20 Prevalenza di valori di RCA ≥20% nel campione totale (n=4844) e stratificato per sesso, per età e per età e sesso.

	Campione totale		Uomini		Donne	
	N	%	N	%	N	%
RCA-FRAMINGHAM						
	581	12,0	452	19,5	129	5,1
40-49 anni	12	0,9	10	1,6	2	0,3
50-59 anni	87	5,8	69	9,2	18	2,4
60-69 anni	262	19,7	203	31,1	59	8,7
70-79 anni	220	34,8	170	57,6	50	14,8
RCA-CUORE						
	371	7,5	327	13,9	44	1,7
40-49 anni	0	0,0	0	0,0	0	0,0
50-59 anni	14	0,9	14	1,8	0	0,0
60-69 anni	131	9,7	122	18,3	9	1,3
70-79 anni	226	35,0	191	63,9	35	10,1

le classi di età, tranne per i maschi della classe 70-79. Secondo la funzione CUORE, nessun uomo sotto i 50 anni e nessuna donna sotto i 60 anni è ad alto rischio CV nel campione CHECK (**tabella 20**).

Terapie

Nel corso della visita i MMG hanno raccolto informazioni relative all'anamnesi dietetica e farmacologica (terapie croniche e farmaci al bisogno).

Non vengono qui riportati i dati sull'utilizzo dei farmaci al bisogno.

In **figura 28** è illustrata la prevalenza di soggetti a cui è stato prescritto un qualsiasi intervento dietetico (29%); la percentuale è uguale nei due sessi ed aumenta con l'età (dal 18,6% al 34,3%) (**tabella 21**). La **tabella 22** riporta le tipologie di diete seguite (approccio singolo e combinato) e la loro frequenza nel campione totale.

Il 58% del campione totale assume almeno un farmaco in terapia cronica (**figura 29**). Questa percentuale aumenta con l'età (dal 31,0% nella clas-

TABELLA 22 Distribuzione delle diverse tipologie di dieta nel campione totale (n=1693).

	N	%
IPOLIPEMIZZANTE (lip)	273	4,4
IPOGLICEMIZZANTE (gli)	137	16,1
lip+gli	65	8,1
IPOCALORICA (cal)	335	3,8
lip+cal	119	19,7
gli+cal	40	7,0
lip+gli+cal	40	2,4
IPOSODICA (sod)	195	2,4
lip+sod	97	11,5
gli+sod	26	5,7
lip+gli+sod	20	1,5
cal+sod	111	1,2
lip+cal+sod	72	6,6
gli+cal+sod	13	4,3
lip+gli+cal+sod	81	0,8

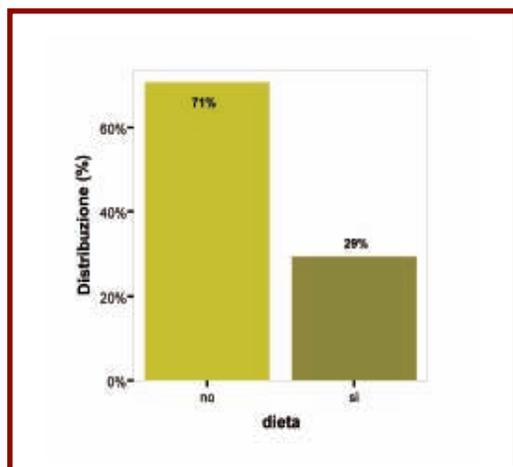


FIGURA 28 Prevalenza di soggetti in dieta nel campione totale (n=5776).

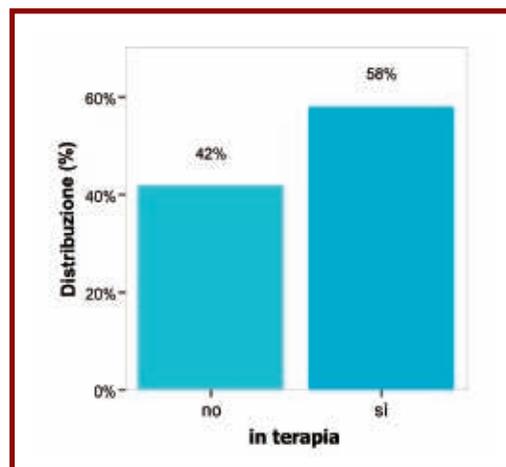


FIGURA 29 Distribuzione dei soggetti in terapia cronica nel campione totale (n=5846).

TABELLA 21 Prevalenza di soggetti in dieta nel campione totale (n=5776) e stratificato per sesso, per età e per età e sesso.

	Campione totale		Uomini		Donne	
	N	%	N	%	N	%
	1693	29,3	848	29,6	845	29,0
40-49 anni	279	18,6	130	19,2	149	18,1
50-59 anni	535	30,3	263	29,1	272	31,6
60-69 anni	571	35,4	300	36,1	271	34,7
70-79 anni	308	34,3	155	34,3	153	34,3

TABELLA 23 Prevalenza di soggetti in terapia farmacologica cronica nel campione totale (n=5846) e stratificato per sesso, per età e per età e sesso.

	Campione totale		Uomini		Donne	
	N	%	N	%	N	%
	3392	58,0	1572	54,2	1820	61,8
40-49 anni	470	31,0	164	23,8	306	37,0
50-59 anni	982	55,0	455	49,9	527	60,4
60-69 anni	1187	72,5	588	69,7	599	75,4
70-79 anni	753	83,0	365	79,7	388	86,4

TABELLA 24 Numero di principi attivi per paziente nel campione totale (n=3392) e stratificato per sesso, per età e per età e sesso.

	Campione totale Media ± DS	Uomini Media ± DS	Donne Media ± DS
	2,16 ± 1,38	2,29 ± 1,46	2,06 ± 1,31
40-49 anni	1,54 ± 0,92	1,69 ± 0,98	1,47 ± 0,88
50-59 anni	1,87 ± 1,17	1,96 ± 1,32	1,79 ± 1,02
60-69 anni	2,28 ± 1,45	2,37 ± 1,52	2,19 ± 1,38
70-79 anni	2,75 ± 1,51	2,84 ± 1,49	2,67 ± 1,53

TABELLA 25 Distribuzione dei farmaci assunti dai soggetti per classe anatomica (primo livello del codice ATC [ATC 1]) sulle prescrizioni totali (n=9829).

	N	%
A - Apparato gastrointestinale e metabolismo	991	13,5
B - Sangue ed organi emopoietici	562	7,7
C - Sistema cardiovascolare	3757	51,2
D - Dermatologici	17	0,2
G - Sistema genito-urinario ed ormoni sessuali	415	5,7
H - Preparati ormonali sistemici (esclusi ormoni sessuali)	242	3,3
J - Antimicrobici generali per uso sistemico	21	0,3
L - Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori	59	0,8
M - Sistema muscolo-scheletrico	249	3,4
N - Sistema nervoso	641	8,7
P - Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti	5	0,1
R - Sistema respiratorio	261	3,6
S - Organi di senso	107	1,5
V - Vari	7	0,1
Parafarmaceutici	6	0,1
TOTALE	9829	100,0

se 40-49 all'83,0% nella classe 70-79) ed è più alta nelle donne in tutte le classi di età (**tabella 23**). Al contrario, il numero medio di principi assunti per ogni paziente (2,16±1,38 nel campione totale) è maggiore negli uomini (2,29±1,46 M vs 2,06±1,31 F) (**tabella 24**). La maggior parte dei soggetti in terapia assume un solo principio attivo (42,2%) e i pazienti che assumono più di 2 principi attivi sono in prevalenza uomini. Solo il 3% del campione assume più di 5 principi attivi, fino ad un massimo di 15.

I farmaci assunti sono per lo più destinati alla terapia di patologie a carico del sistema cardiovascolare (**tabella 25**). La percentuale di soggetti in terapia cardiovascolare è più alta negli uomini e aumenta con l'età. I farmaci utilizzati per malattie del sistema nervoso centrale sono assunti soprattutto dai più giovani (da 16,6% nella classe 40-49 a 7,3% nella classe 70-79). Nelle donne emerge l'utilizzo dei medicinali a base ormonale (5,8%) (**figura 30**).

La **tabella 26** elenca i principi attivi più utilizzati nel campione totale e stratificato per sesso e per classi di età. Negli uomini e nelle classi di età oltre

50 anni prevale l'utilizzo di acido acetilsalicilico e la percentuale aumenta al progredire dell'età; nelle donne e nei giovani, invece, il primo posto è occupato dalla levotiroxina. Si può inoltre osservare la diffusione dell'utilizzo di statine (simvastatina e atorvastatina rappresentano il 2,2% e l'1,9% di tutti i principi attivi).

TABELLA 26 Frequenza di utilizzo di principi attivi (i primi 10) sulle prescrizioni totali (n=9829) nel campione totale.

Campione totale	N	%
Acido acetilsalicilico	390	4,0
Simvastatina	211	2,2
Levotiroxina sodica	195	2,0
Atenololo	189	1,9
Atorvastatina	185	1,9
Amlodipina	182	1,9
Ramipril	151	1,5
Doxazosin mesilato	134	1,4
Glibenclamide/metformina	125	1,3
Enalapril	118	1,2

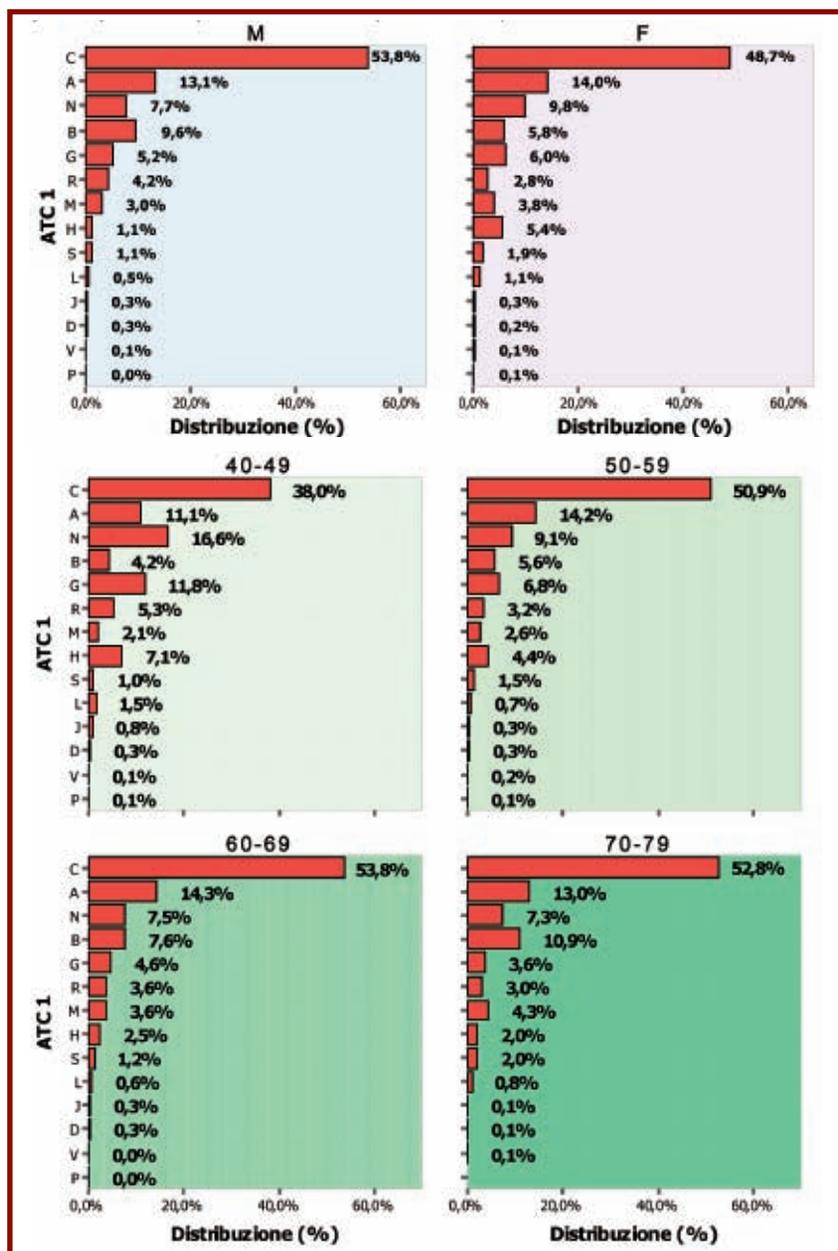


FIGURA 30
Distribuzione dei farmaci assunti dai soggetti per classe anatomica (ATC 1) nel campione stratificato per sesso e per età.

DISCUSSIONE

La prevenzione ed il trattamento delle malattie cardiovascolari rappresenta uno dei più importanti challenge, in termini di salute pubblica, della società attuale a livello mondiale. Oltre alla notevole diffusione di queste malattie nei paesi industrializzati, con alti tassi di mortalità e morbilità, è evidente un loro allarmante aumento anche nei paesi in via di sviluppo.

La ricerca ha fornito moltissime indicazioni per

mettere a punto strategie di intervento che coinvolgono modificazioni dello stile di vita e terapie dietetiche e farmacologiche. Inoltre l'epidemiologia continua ad incrementare il bagaglio di conoscenze riguardo la prevalenza e l'incidenza delle malattie e dei fattori di rischio ad esse correlate.

Lo studio CHECK si è posto l'obiettivo di arruolare in modo randomizzato una coorte di soggetti "sani", afferenti alla Medicina Generale, per determinare in senso trasversale la prevalenza dei fattori di rischio CHD, sia quelli noti che altri meno

tradizionali, e delle malattie cardiovascolari ed in senso prospettico l'incidenza di eventi CV. Questi dati dovrebbero contribuire a consolidare le evidenze esistenti fornendo un quadro reale e rappresentativo del nostro paese, consentendo inoltre la validazione degli strumenti di calcolo del rischio attualmente utilizzati in Italia e la stima del consumo di risorse economiche sanitarie e sociali per le malattie CV.

La collaborazione con i medici di medicina generale (MMG) su tutto il territorio nazionale e la procedura randomizzata per l'arruolamento dei soggetti avevano lo scopo di garantire la rappresentatività del campione CHECK rispetto alla popolazione italiana.

Il confronto con i dati ISTAT (censimento 2001) ha mostrato come il campione CHECK sia più omogeneamente distribuito tra maschi e femmine,

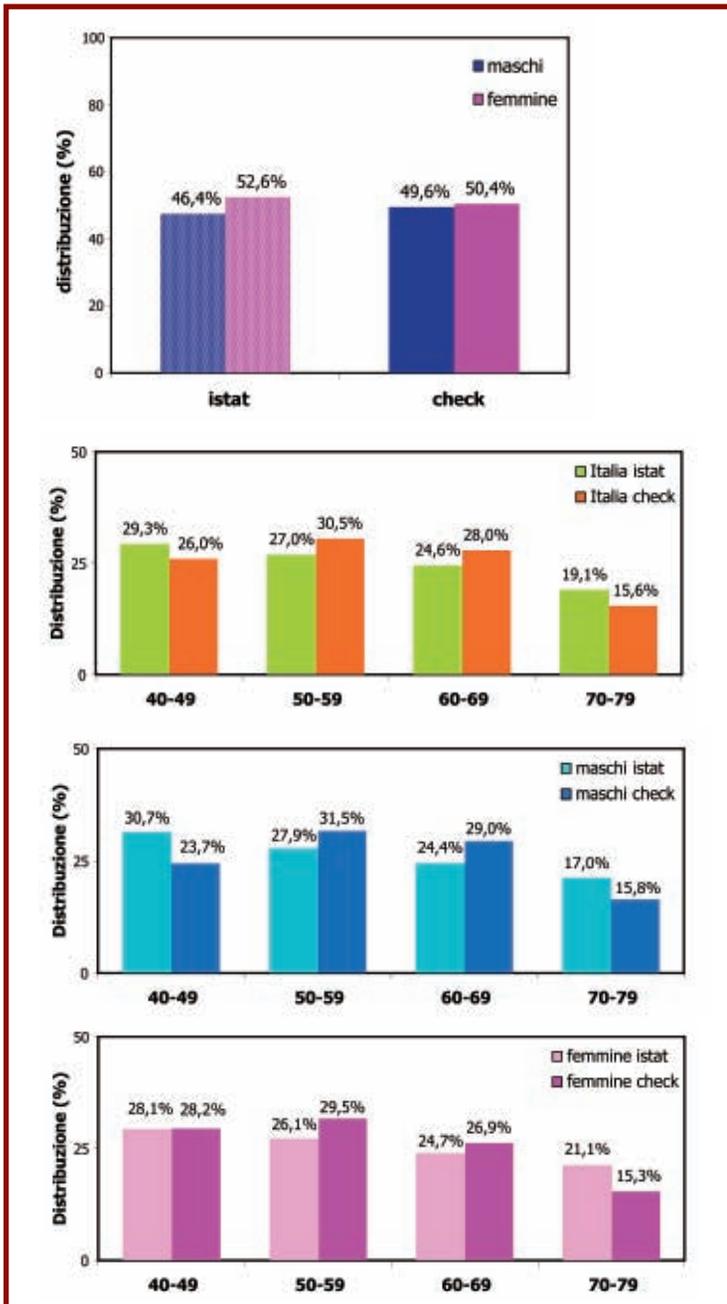


FIGURA 31 Confronto demografico ISTAT-CHECK.

mentre nella popolazione nazionale si osserva una predominanza femminile (figura 31).

Il confronto stratificato per classi di età, effettuato nello stesso range del campione CHECK (40-79 anni), evidenzia come le classi 50-59 e 60-69 anni siano più rappresentate nei soggetti in studio, indicando una maggiore partecipazione di persone meno impegnate dal punto di vista lavorativo e più sensibili alle tematiche di prevenzione; tale dato è supportato dalla distribuzione delle professioni nel campione CHECK, che vede una consistente percentuale di casalinghe e pensionati. Le differenze tra distribuzione in classi di età della coorte in studio e della popolazione nazionale sono nettamente più evidenti tra i maschi (figura 31).

L'impianto dello studio è innovativo principalmente per tre ragioni:

- I ricercatori, sparsi su tutto il territorio nazionale, sono medici di medicina generale che rappresentano la pratica clinica quotidiana di gestione dei pazienti; essi hanno arruolato la coorte in modo randomizzato tra i loro assistiti, generando un campione rappresentativo della popolazione italiana "sana".
- Il sistema informatizzato messo a punto per lo scambio delle informazioni raccolte dal medico e dal laboratorio di analisi centralizzato ha consentito di aumentare sensibilmente la qualità dei dati e al tempo stesso ha fornito al medico validi strumenti di supporto alla sua professione nella relazione con i pazienti.
- L'utilizzo di un laboratorio centralizzato per le analisi dei parametri biochimici già in rete con una serie di laboratori locali ha garantito la tempestività del trasporto dei campioni di sangue ed un supporto logistico nelle zone periferiche; inoltre ha permesso la costituzione di una banca plasmatica e una banca DNA da utilizzarsi per approfondimenti e studi futuri.

Il disegno dello studio prevedeva una fase osservazionale trasversale ed una fase prospettica. La fase trasversale, conclusasi nel 2005, ha fornito una notevole quantità di informazioni descrittive sul campione in studio (socio-demografiche, stile di vita, fattori di rischio, patologie, terapie farmacologiche utilizzate e rischio coronarico) (vedi relative tabelle e grafici nel paragrafo dei risultati).

La coorte CHECK è composta per il 49,7% da uomini e per il 50,3% da donne, con un'età compresa tra i 40 e i 79 anni (età media 57,8 anni; 58,2 M e 57,4 F). Tra i soggetti arruolati vi è una rilevante percentuale di pensionati e casalinghe e il livello di scolarizzazione è medio-basso (elementare o media). Le informazioni riguardanti lo stile di vita mostrano una certa consapevolezza sui rischi derivanti dall'abitudine al fumo; infatti i fumatori rappresentano un quinto del campione totale e gli ex-

fumatori aumentano con l'età. Al contrario c'è poca attenzione sui benefici di una costante attività fisica extralavorativa, soprattutto nelle donne e nelle età più avanzate, malgrado le campagne di informazione a favore di stili di vita più appropriati per combattere l'obesità ed il diabete e ridurre il rischio di incorrere in eventi CV. Il consumo di alcolici interessa quasi la metà del campione e aumenta con l'età in entrambi i sessi, anche se complessivamente è molto basso nelle donne.

La rilevazione dei parametri antropometrici e il calcolo dell'indice di massa corporea descrivono un campione che si colloca mediamente nella fascia di pre-obesità e che tende ad aumentare di peso con l'età; solo le donne giovani sono normopeso.

Per quanto riguarda i parametri vitali, la pressione arteriosa media (132,0/81,2 mm Hg) è al di sotto dei cut off che definiscono lo stato ipertensivo; come atteso, la PAS tende ad aumentare con l'età, mentre la PAD mostra un lieve decremento negli anziani. L'ipertensione (PA \geq 140/90 mm Hg e/o diagnosi del medico e/o terapia antiipertensiva) è rilevata in più di metà del campione totale, con una prevalenza maggiore tra gli uomini.

Il quadro lipidico riporta livelli medi di colesterolo totale (205,3 mg/dL) al di sopra del valore che definisce l'ipercolesterolemia, diagnosticata nel 55,6% del campione totale solo sulla base dei livelli del parametro biochimico (CT \geq 200 mg/dL e/o LDL \geq 130 mg/dL). I livelli medi di C-HDL, C-LDL e trigliceridi rientrano invece nei range di normalità; ipertrigliceridemia (TG \geq 170 mg/dL) e iperlipidemia mista (ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia) sono presenti rispettivamente nel 20,8% e nel 14,8% del campione.

I livelli medi di glucosio a digiuno sono 98,3 mg/dL, decisamente al di sotto del valore soglia per porre diagnosi di diabete di tipo 2; considerando complessivamente la diagnosi riportata in cartella dal medico e/o l'uso di una terapia ipoglicemizzante e/o la presenza di livelli glicemici \geq 126 mg/dL, si ha una prevalenza di diabete di tipo 2 pari al 13,0%. Questa percentuale è superiore a quanto atteso (circa 9%); bisogna tuttavia considerare che le linee guida raccomandano due determinazioni della glicemia a digiuno superiori al cut off per confermare la presenza di diabete, mentre lo studio CHECK prevedeva un unico dosaggio.

L'identificazione dei pazienti con sindrome metabolica nel campione CHECK è stata effettuata utilizzando i determinanti proposti dalle linee guida ATP III [ATP III, 2001] e adottando l'IMC come determinante surrogato della circonferenza vita, che non era stata rilevata durante la visita ai pazienti perché il disegno del protocollo era antecedente alla pubblicazione dei suddetti criteri. Tutta-

via, negli ultimi 1000 soggetti circa è stato richiesto al MMG di effettuare la rilevazione del parametro, utilizzando una procedura standardizzata e un metro a nastro inviato dal centro coordinatore.

La prevalenza di SM in questo sottogruppo risulta pari al 23,9% (24,4% M e 23,5% F), al 24,5% (29,8% M e 19,5% F) se valutata con $IMC \geq 27$, al 22,8% (27,4% M e 18,3% F) con $IMC \geq 28$ e al 17,0% (18,3% M e 15,7% F) con $IMC \geq 30$. Le tabelle di contingenza 2x2 mostrano che la SM definita con l'IMC ≥ 27 esclude 31 soggetti rispetto alla determinazione con la circonferenza vita; i soggetti esclusi diventano 40 e 75 se il cut off dell'IMC sale a 28 ed a 30. D'altra parte, l'utilizzo della circonferenza vita porta all'esclusione di 37, 28 e 5 soggetti dalla diagnosi di SM che vengono invece identificati rispettivamente da $IMC \geq 27$, $IMC \geq 28$ e $IMC \geq 30$. Quindi dal confronto statistico emerge che il cut off della circonferenza vita correla complessivamente meglio con l'IMC ≥ 27 . Si è pertanto scelta questa soglia e tutte le determinazioni relative alla SM sul campione totale sono state condotte con tale indice surrogato. La prevalenza di SM è decisamente più alta negli uomini (25,3% M vs 20,1% F), anche se le percentuali si invertono nella classe di età 70-79 anni (27,3% M vs 31,1 F); questo dato correla con il pattern di modificazioni sesso/età dipendenti dell'indice di massa corporea.

L'anamnesi degli eventi cardiovascolari (angina, angina instabile, infarto acuto del miocardio, bypass, angioplastica coronarica, TIA, ictus e malattia vascolare periferica) porta all'identificazione di pazienti in prevenzione secondaria (8,6% sul campione totale e prevalenza negli uomini più che dopo rispetto a quella nelle donne).

Il 29,3% dei soggetti segue una o più tipologie di dieta, mentre il 58,0% assume farmaci in cronico. Si osserva un maggior utilizzo di principi attivi

per le patologie cardiovascolari (oltre la metà delle prescrizioni complessive). La prevalenza di soggetti in trattamento aumenta con l'età. Le donne in terapia sono percentualmente di più degli uomini, anche se a questi ultimi vengono mediamente prescritti più farmaci, specie in età avanzata. Analizzando i prodotti assunti con maggior frequenza, emerge il largo utilizzo dell'antitrombotico acido acetilsalicilico, della levotiroxina per il trattamento dell'ipotiroidismo, delle statine ad azione ipolipemizzante, degli ipoglicemizzanti per uso orale e di diversi principi attivi per la terapia antipertensiva (beta-bloccanti, calcio-antagonisti, ACE-inibitori).

Gli stessi trend per fasce di età, anche se riferiti a tutti i medicinali e non solamente a quelli per uso cronico, sono riportati dal Rapporto OSMED 2006 [AIFA, 2006] ed illustrati in **figura 32**.

Valutando alcune specifiche terapie in relazione alla prevalenza delle patologie, è emerso che gli ipertesi sono trattati per il 69% e i diabetici per il 51%. I trattamenti antipertensivo, ipoglicemizzante e ipolipemizzante sono maggiormente prescritti ai pazienti in prevenzione secondaria. La stessa evidenza è presente nel caso della sindrome metabolica.

La stima del rischio costituisce la premessa necessaria per l'attivazione di azioni finalizzate alla riduzione dei fattori di rischio modificabili, dal cambiamento dello stile di vita all'intervento farmacologico. Approssimativamente l'85-90% dei pazienti con CHD ha uno o più fattori di rischio tradizionali [Khot, 2003; Greenland, 2003]. Tuttavia, l'esposizione a più fattori di rischio CHD è anch'essa altamente prevalente negli individui che non sviluppano malattie cliniche, riducendo così le possibilità diagnostiche per discriminare i soggetti a rischio e quelli no [Greenland, 2003].

Il rischio globale assoluto si calcola utilizzando

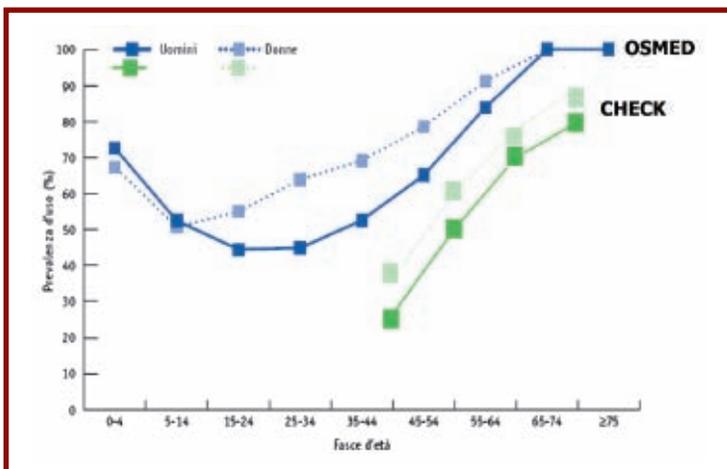


FIGURA 32
Confronto OSMED-CHECK relativo al consumo di farmaci.

funzioni matematiche costruite con dati derivati da grandi studi di popolazione [Anderson, 1991; Asmann, 1997; Conroy, 2003; Giampaoli, 2004].

Queste funzioni sono caratterizzate da tre elementi:

- il valore medio dei fattori di rischio nella popolazione dello studio longitudinale;
- i coefficienti dei fattori di rischio, fattori moltiplicativi che ne indicano il ruolo eziologico;
- la probabilità della popolazione arruolata nello studio longitudinale di sopravvivere senza la malattia.

Pertanto per essere attendibili queste funzioni devono essere costruite sulle stesse popolazioni su cui verranno poi applicate. È stato dimostrato che le funzioni utilizzate negli USA ed in molti paesi europei per il calcolo del rischio sovrastimano la probabilità di sviluppare un evento CHD quando applicate alla popolazione italiana [Menotti, 2000]. Ciò è dovuto al fatto che tali funzioni derivano da studi condotti su coorti che hanno una incidenza più alta di CVD e che presentano distribuzioni differenti dei fattori di rischio considerati rispetto agli abitanti dell'area mediterranea ed in particolare agli italiani.

Sono quindi stati condotti ampi studi epidemiologici su coorti nazionali da cui sono state derivate nuove funzioni per la stima del rischio [Menotti, 2002; Palmieri, 2004].

Nel momento in cui è stato disegnato CHECK erano in vigore le linee guida europee [Second Joint Task Force of European and other Societies, 1998] e la nota 13 della CUF [AIFA, 2000] per la rimborsabilità delle statine. Entrambi raccomandavano la stima del rischio coronarico globale (come probabilità % in 10 anni di incorrere in eventi CHD) sulla base dei valori calcolati utilizzando l'algoritmo di Framingham. Nella scheda CHECK-dati on-line era disponibile in automatico il valore di RCA, ricavato con questa funzione dai valori biochimici e dai dati inseriti dal MMG.

Nel frattempo le LG europee [De Backer, 2004] hanno proposto la funzione SCORE [Conroy, 2003] che stima il rischio di morte cardio- e cerebro-vascolare, mentre in Italia è stata messa a punto e introdotta nella nuova Nota 13 del 2003 [AIFA, 2004] la funzione CUORE [Palmieri, 2004].

Per sviluppare questa funzione matematica il Progetto CUORE ha utilizzato dodici coorti arruolate nel Nord, Centro e Sud d'Italia (sei appartenenti allo studio MONICA: Brianza '86, '90 e '93, Friuli '86, '89 e '94; oltre a Brianza-PAMELA, Friuli-Emostatico, MATISS '83, '87 e '93 e Napoli-ATENA) fra gli anni '80 e '90, i cui fattori di rischio erano stati raccolti in modo standardizzato. Complessivamente sono stati seguiti 7.520 uomini e 13.127 donne. È stato realizzato un follow-up mediano di 9,5 anni per gli uomini e 8,0 anni per le

donne. I fattori di rischio utilizzati nello sviluppo della funzione erano età, pressione arteriosa sistolica, colesterolemia totale, colesterolemia HDL, abitudine al fumo di sigaretta, presenza di diabete e trattamento con terapia antipertensiva; come end-point è stato considerato il primo evento coronarico o cerebrovascolare maggiore; la sopravvivenza è stata valutata a 10 anni sia per gli uomini che per le donne. Il Progetto CUORE ha quindi costruito un database dei fattori di rischio cardiovascolare di alcuni studi longitudinali e ha realizzato il follow-up della mortalità e morbosità per il calcolo del rischio cardiovascolare globale, tramite la stima dei coefficienti dei fattori di rischio specifici per gli uomini e per le donne.

Si è deciso pertanto di calcolare il RCA del campione CHECK anche con questa funzione, attraverso una determinazione *post-hoc*.

Il rischio calcolato con l'algoritmo Framingham (10,4%) si colloca nella classe di rischio medio, mentre quello calcolato con il CUORE (6,9%) rientra nella classe di rischio medio-basso. Con entrambe le funzioni, la stratificazione per sesso porta le donne in una classe di rischio inferiore rispetto a quella del valore del campione totale (Framingham: 7,0%; CUORE: 4,0%), mentre gli uomini in una classe superiore solo con il CUORE (Framingham: 13,7%; CUORE: 10,1%). L'aumento del rischio percentuale con l'età è molto più netto nel caso del CUORE. Il cut off del 20% indica il valore minimo per la rimborsabilità delle statine nella nota 13 e identifica i soggetti ad alto rischio [ATP III, 2001]; calcolando l'RCA con Framingham, 581 persone hanno un rischio $\geq 20\%$, mentre con CUORE solo 371 si trovano al di sopra del valore soglia, quindi meritevoli di trattamento e rimborso. Il passaggio dalla vecchia Nota 13 alla nuova potrebbe quindi aver escluso dei pazienti dall'intervento con statine nella prevenzione primaria degli eventi CV. Per mantenere uniformi gli approcci, relativi alla rimborsabilità delle statine, nel distinguere basso ed alto rischio con il CUORE bisognerebbe usare una soglia del 15,5%, valore stimato sul campione CHECK come necessario per identificare lo stesso numero di soggetti con un RCA $\geq 20\%$, calcolato con Framingham.

Un'indicazione simile proviene dalle nuove linee guida europee 2007 per la prevenzione delle malattie cardiovascolari [Graham, 2007] nelle quali si ipotizza che per stimare il rischio di morbidità CV si debba moltiplicare x3 il valore ottenuto utilizzando la funzione SCORE; questa funzione era stata sviluppata per determinare il rischio di eventi CVD fatali [Conroy, 2003]. La soglia del 5% da loro suggerita per identificare i soggetti ad alto rischio diventerebbe quindi del 15%.

I dati ricavati dallo studio CHECK possono essere messi in confronto con precedenti studi epi-

demagogici che hanno osservato, in campioni più o meno allargati della popolazione italiana, la distribuzione dei fattori di rischio CV e l'incidenza delle malattie cardiovascolari. I disegni sperimentali in generale sono abbastanza differenti da quello qui descritto e le coorti hanno caratteristiche peculiari che rendono poco attuabile il confronto.

Il *Seven Country Study* [Keys, 1980] è uno studio osservazionale longitudinale sui fattori di rischio coronarico, svolto su 16 coorti in 7 stati europei, negli Stati Uniti e in Giappone. Le prime rilevazioni sono state effettuate tra il 1957 ed il 1964 su 12.763 uomini di 40-59 anni. Lo studio rappresenta una pietra miliare nella storia dell'epidemiologia cardiovascolare internazionale, sia per l'adozione di tecniche di misura fortemente standardizzate e sottoposte a rigidi controlli di qualità, sia per la quantità d'informazioni ricavate. In effetti, si è trattato del primo studio al mondo che, a livello internazionale e su popolazioni diverse, ha dimostrato l'esistenza di grandi differenze di prevalenza, incidenza e mortalità coronarica ed ha spiegato gran parte di queste differenze con le diverse distribuzioni di alcuni fattori di rischio. La sezione italiana del *Seven Country Study* ha però coinvolto due aree rurali, scelte perché fossero contrastanti per dieta e localizzazione geografica (Crevalcore in Emilia Romagna e Montegiorgio nelle Marche), e una coorte di ferrovieri di Roma (arruolata nel 1962 per rappresentare la controparte europea della coorte di ferrovieri degli Stati Uniti già arruolata alla fine degli anni '50). I dati italiani risultano quindi relativi a contesti particolari e quindi poco rappresentativi delle caratteristiche della popolazione nazionale.

Un altro esempio è costituito dal progetto MONICA-OMS (*MONItoring of Cardiovascular diseases*) [Tunstall-Pedoe, 1988], iniziato nella prima metà degli anni ottanta con l'obiettivo di registrare in 10 anni l'incidenza di infarto miocardico e ictus in 37 popolazioni di 21 paesi e di analizzare le relazioni tra i trend temporali di morbilità e di mortalità e i cambiamenti nel tempo dei principali fattori di rischio. In tutte le popolazioni in studio è stata utilizzata la stessa metodologia standardizzata per la registrazione degli eventi e per la rilevazione dei fattori di rischio come la pressione arteriosa, il colesterolo serico, l'abitudine al fumo e l'indice di massa corporea. In Italia le aree coinvolte nel progetto erano dislocate a Nord, l'Area Brianza e l'Area Friuli; una terza area, l'area Latina, dislocata al Centro, ha interrotto l'attività dopo tre anni di sorveglianza. Lo studio ha un valore internazionale decisamente elevato, sia per la rigorosità delle procedure che per l'estensione del campione; tuttavia in Italia ha coinvolto solo due aree relativamente piccole.

Si è deciso perciò di effettuare un confronto analitico con i dati dell'Atlante Cardiovascolare dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare (OEC) [OEC, 2004], una delle linee di ricerca all'interno del Progetto Cuore [www.cuore.iss.it/valutazione/progetto.asp], ottenuti attraverso una metodologia paragonabile a quella utilizzata nello studio CHECK. Dal 1998 sono stati raccolti, seguendo criteri standardizzati, i dati relativi alla distribuzione dei fattori di rischio in 51 centri ospedalieri, dislocati in modo omogeneo su tutto il territorio italiano, in modo da mantenere il rapporto di uno ogni milione e mezzo di abitanti e assicurandone comunque almeno uno per le regioni con popolazione inferiore e con una certa ridondanza nelle regioni meridionali, tradizionalmente più scarse di informazioni. I soggetti (200 per ogni centro, equamente divisi tra maschi e femmine, 25 per ogni decennio di età: 35-44, 45-54, 55-64, 65-74) venivano scelti in modo casuale fra i residenti del comune prescelto per l'indagine. La procedura adottata ha seguito quella per l'arruolamento di campioni di popolazione suggerita nel manuale delle operazioni del progetto MONICA ed è quella più impiegata quando non è possibile arruolare un campione rappresentativo dell'intero territorio nazionale. I risultati descritti si riferiscono quindi a un campione rappresentativo non dell'Italia, quanto piuttosto dei comuni dei singoli centri. I dati sono stati raccolti da operatori sanitari (infermieri professionali e medici) addestrati e, durante le operazioni sul campo, sono stati sottoposti al controllo di qualità per la rilevazione delle misurazioni. L'Atlante ha quindi arruolato 9.712 persone tra 35 e 74 anni, 4.908 uomini e 4.804 donne. Si è trattato comunque di un arruolamento "pilotato" per ottenere la numerosità campionaria delle varie classi, che era stata decisa a priori. Il campione CHECK è invece totalmente casuale e il range di

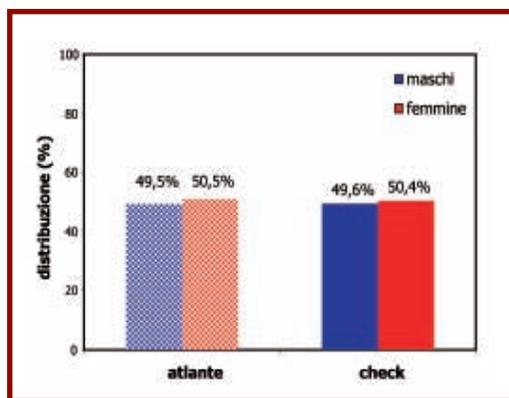


FIGURA 33
Confronto demografico Atlante-CHECK.

TABELLA 27 Confronto Atlante-CHECK per alcuni parametri biochimici.

		ATLANTE	CHECK
CT (mg/dL)	M	205 ± 42	203 ± 36
	F	207 ± 43	208 ± 36
C-HDL (mg/dL)	M	49 ± 13	51 ± 10
	F	58 ± 15	59 ± 12
TG (mg/dL)	M	142 ± 102	150 ± 121
	F	112 ± 70	116 ± 76
C-LDL (mg/dL) (*)	M	128 ± 36	123 ± 29
	F	126 ± 37	127 ± 30
GLUCOSIO (mg/dL)	M	93 ± 27	102 ± 30
	F	87 ± 26	95 ± 26

(*) calcolato con la formula di Friedewald

età considerato è superiore di 5 anni (35-74 Atlante vs 40-79 CHECK); questo giustifica alcune differenze riscontrate nel confronto (vedi oltre). Le distribuzioni per sesso e zone nelle due coorti sono mostrate in **figura 33**. La percentuale di uomini e donne è molto simile.

Tra i fattori di rischio modificabili, l'abitudine al fumo risulta maggiore nella coorte Atlante (30% Atlante vs 24% CHECK negli uomini; 21% Atlante vs 19% CHECK nelle donne); questa differenza potrebbe essere spiegata dal range di età inferiore di 5 anni.

Analizzando i livelli medi dei parametri biochimici determinati nella coorte Atlante si osservano differenze di qualche unità di mg/dL nel profilo lipidico, con livelli più alti nella coorte CHECK; questa tendenza è ancora più evidente per il glucosio a digiuno (**tabella 27**). Quest'ultimo dato è supportato da una maggiore prevalenza di diabetici (glucosio ≥126 mg/dL e/o diagnosi del medico e/o terapia ipoglicemizzante) di 4,6 e 4,4, punti percentuali rispettivamente per gli uomini e per le donne (**figura 34**).

Questa evidenza potrebbe essere la conseguenza del diverso periodo di svolgimento dei due studi (Atlante: dal 1998 vs CHECK: dal 2001); vi è infatti un trend ampiamente dimostrato di aumento della prevalenza del diabete in Italia negli ultimi anni. Uguale è invece la prevalenza complessiva della sindrome metabolica (23% in entrambi i campioni), anche se nella coorte CHECK si osserva una differenza tra i due sessi che è assente nella coorte Atlante (**figura 34**).

I valori medi di PAS sono all'incirca equivalenti nelle due coorti, mentre la differenza tra le PAD medie è più marcata; peraltro la prevalenza di ipertesi (PA ≥160/95 mm Hg e/o diagnosi del medico e/o terapia antipertensiva) e di borderline (PA ≥140-159/90-94 mm Hg) è notevolmente diversa (**figura 35**). Questo si può spiegare in parte

con una presumibile diversità di distribuzione dei valori pressori nelle due coorti (vedi DS maggiori nel campione Atlante e con una percentuale più alta di soggetti nel campione Atlante con PA ≥140/90 mm Hg ("ipertesi", secondo le attuali linee guida [European Society of Hypertension, 2003] che non ricevono trattamento e che quindi vengono classificati borderline. La prevalenza totale di soggetti non normotesi è comunque abbastanza simile nei due campioni. Da ultimo, il qua-

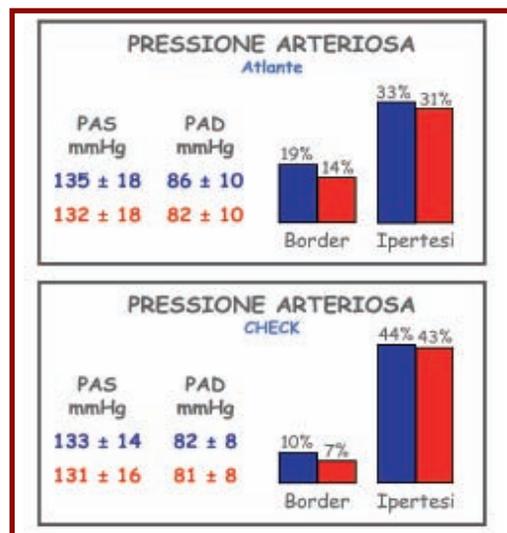


FIGURA 34 Confronto Atlante-CHECK per la prevalenza di diabete e sindrome metabolica.

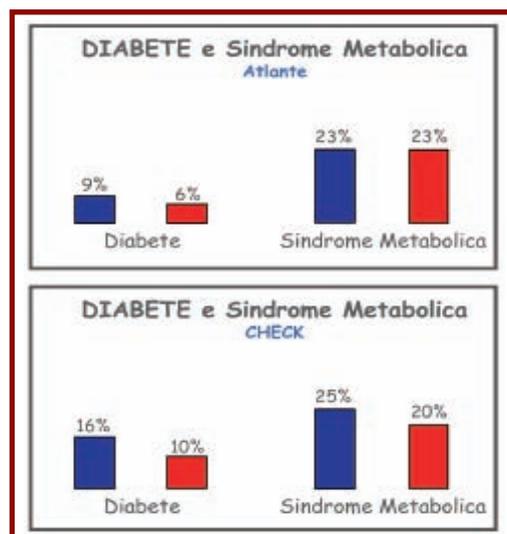


FIGURA 35 Confronto Atlante-CHECK per i valori pressori e la prevalenza di ipertensione.

TABELLA 28 Confronto Atlante-CHECK per la prevalenza di eventi cardiovascolari.

		ATLANTE	CHECK
Angina	M	3,3	2,3
	F	3,9	1,6
Angina instabile	M	1,9	1,6
	F	2,5	0,9
IMA	M	1,5	5,3
	F	0,4	0,9
TIA	M	0,8	2,5
	F	0,6	1,6
Ictus	M	1,1	0,9
	F	0,8	0,6

dro che emerge dall'Atlante per quanto riguarda alcuni eventi CV, su base ischemica, è alquanto differente da quello CHECK, senza che si possa evidenziare un'unica causa sottostante, fatto salvo che gli eventi riportati nell'Atlante sono stati accertati nei centri ospedalieri di reclutamento mediante indagini diagnostiche appropriate, mentre quelli riportati nel CHECK sono l'espressione della conoscenza della storia clinica del paziente da parte del suo MMG. In ogni caso le prevalenze nella corte CHECK sono corrispondenti alle attese, così come alcune differenze tra i sessi (vedi IMA) (tabella 28).

CONCLUSIONI

Lo studio CHECK ha arruolato un campione rappresentativo della popolazione italiana e fornisce una descrizione approfondita delle caratteristiche di tale campione e della prevalenza dei fattori di rischio e delle principali patologie CV, che rafforzano le conoscenze già in possesso.

I punti di forza dello studio, intrinseci alle sue caratteristiche di innovatività, sono:

- la scelta del *setting* (territorio e non ospedale) e del ricercatore (medico di medicina generale), che ha permesso di arruolare una coorte di popolazione "sana";
- l'ubicazione dei gruppi di ricercatori su tutto il territorio nazionale e l'arruolamento randomizzato che hanno consentito di arruolare un campione rappresentativo della popolazione italiana;

- il coordinamento centralizzato, con informatizzazione totale della trasmissione dei dati;
- l'utilizzo di un laboratorio centralizzato;
- l'allestimento di una banca plasmi e di una banca DNA;
- la raccolta dei dati di economia sanitaria che daranno un valore aggiunto alla caratterizzazione delle popolazione;
- la predisposizione di un sistema informatizzato per la segnalazione degli eventi incidenti.

Lo studio presenta tuttavia alcune limitazioni:

- Struttura piramidale. Questa particolare organizzazione ha determinato una progressiva perdita di motivazioni passando dal comitato scientifico, ai coordinatori, ai ricercatori fino ai pazienti. Infatti il coinvolgimento diretto dei coordinatori, attraverso incontri frontali di inizio studio e l'attribuzione di responsabilità, ha permesso di ottenere una partecipazione quasi completa di questi medici (2/52 non hanno effettuato le visite dopo i prelievi). Tra i ricercatori arruolati dai coordinatori si è avuta invece una percentuale di abbandono parziale o completo di circa il 30%. Ci sono poi soggetti (20% circa) che dopo aver effettuato il prelievo non si sono presentati alla visita o viceversa.
- Codifica degli eventi incidenti. Questi vengono riportati dal ricercatore, quando ne viene a conoscenza, con i codici delle diagnosi effettuate in ospedale, senza la certezza che vengano seguite le procedure standardizzate.

Gli sviluppi futuri prevedono la possibilità di caratterizzare particolari sottopopolazioni (quali ad es. ipertesi, diabetici) attraverso l'individuazione di polimorfismi genici correlati alla patologia e la determinazione di marker specifici, grazie ai campioni di plasma e di DNA stoccati.

Il follow-up, tuttora in corso, renderà possibile la determinazione dell'incidenza di eventi gravi (fatali e non fatali) nella coorte, a seguito della quale si potranno predisporre opportuni studi *nested case-control* per valutare la presenza al basale di condizioni predisponenti l'insorgenza (fattori di rischio noti e non noti, polimorfismi, ecc.). È inoltre previsto il controllo della coorte a 10 anni dall'arruolamento, ripetendo l'intera procedura effettuata al basale (prelievi e visite), al fine di valutare i trend temporali dei parametri rilevati.

MEDICI RICERCATORI CHECK

Aalders Maria Anna
 Abbate Giuseppe
Agati Riccardo
 Alano Raffaele
 Alba Mauro
 Alemagna Silvia
 Alunni Massimo
 Amato Fabio
 Ammendola Erminia
 Amodeo Vincenzo
 Amoretti Giovanni
 Andrani Alberto
 Antiga Ivo
 Appolonia Giorgio
Aramini Enrico
 Arisi Marco Emilio
 Artebani Adriano
 Atzei Massimiliano
 Azzolini Micheline
 Bagagli Franco
 Baldicchi Lorella
 Banzi Roberta
 Barba Ettore Maria
 Barbato Pasquale Claudio
 Barral Gino
Battaggia Alessandro
Battigelli Doriano
 Baudi Marina
 Bellumori Giovanni
 Beltrami Giuseppe
 Benincasa Anna Maria
 Berardi Mario
 Berlengiero Claudio
Bernardelli Stefano
 Bernardi Giuseppe
Bertelle Evandro
 Bettini Gianluca
 Bevacqua Giuseppe
Bevilacqua Stefano
 Bianconi Giuseppe
 Biggioggero Giovanni
 Bini Vincenzo
 Bocchino Giancarlo
Boccone Nicolfranco
 Boito Giancarlo
 Bollo Alberto Maria
 Boncompagni Salvatore
 Bond Giuseppe
 Bonesi Maria Grazia
 Bono Gianfranco
 Boscaro Federica
 Bossi Paolo
 Bozza Giulio
 Bracone Enrico
 Brandodoro Lucio
 Brasesco Pierclaudio
 Breviario Adele
 Brizzi Antonio
 Brugnetta Maurizio
 Bruno Giuseppe
 Buemi Giuseppe
 Bufano Carmine
Bugli Tiziano
 Burigo Daniela
 Buzzatti Agostino
 Caccamo Orazio Antonio
 Cadamosti Danilo
 Cagliesi Francesco
 Caleffa Manuela
 Cammisia Nicolo'
 Campo Francesco
 Campobello Margherita
 Caputo Stanislao
 Caraccio Nicola
 Cardi Silvio
 Cardinale Fulvio
 Caregnato Massimo
 Cariola Gianni
 Carlino Saverio
 Carminati Luisa Angela
 Carnelli Feliciano
 Carnesalli Franco
 Caruso Ciro
 Casale Ezio
 Casini Marcella
 Cassanelli Marco
 Castiello Maria Luisa
 Castriotta Antonio
 Catalano Domenico
 Cataldi Maria Elvira
 Ceccarini Agostino
Celebrano Mario
 Celora Amedeo
 Cerracchio Alessandro
 Cesaro Andrea
 Cesaro Federico
Chiriatti Alberto
 Cipriani Rosa
 Collura Giuseppe
Colombo Valter
 Coluccia Salvatore
 Corda Andrea
 Cottani Antonio
 Crivellenti Giuseppe
 Dalla Rosa Rosanna
D'Ambrosio Gaetano
 Damico Giansanto
 D'Angelo Massimo
 De Andreis Bessone Pier Luigi
De Benedictis Antonio
De Conto Umberto
 De Mola Cosimo
 De Rosa Antonio
 De Tommasi Roberto
 Del Nero Barbara
 Della Briotta Ivana
 Dell'Orco Mario Domenico
 Dell'Orco Mario Lucio Raffaele
 Di Candia Giuseppe
 Di Carlo Vittorio
 Di Febo Enrico
 Di Feo Antonio
 Di Fraia Giovanni
 Di Fulvio Aristide
 Di Nardo Dionisio
 Dolmetta Franco
 Donzelli Luigi
 Dughiero Fausto
Durando Andrea
 Ercolino Luigi
 Fabbri Stelania
 Fabrizio Nicola
 Falchi Raffaello
 Fariello Ciro
 Fascendini Emilvio
 Fasulo Serenella
Federici Laura
 Ferioli Paolo
 Ferrari Vincenzo
 Filetti Giuseppe
 Filippini Giovanni
 Fogher Michele
 Franchini Carlo Andrea
Frascati Angelo
 Frignani Patrizia
 Fronteddu Pier Francesco
 Gadaleta Caldarola Gennaro
 Galantini Giovanna
 Gallicchio Nicola
 Gallina Franco
 Gallo Silvano
 Gambino Fortunato
 Gambuzza Guglielmo
 Garaffa Elio
 Garagiola Alberto
 Garofalo Remigio
 Garrone Alfonsino
Gatta Luigi
 Gennari Massimo
 Gerace Antonio
 Geremia Maria Alessandra
 Germini Fabrizio
 Giacci Luciano
 Giannini Olivia
Giordano Stefano
 Giovannelli Umberto
 Giuffrè Giuseppe
Giunti Giuliana
Glaviano Bruno
 Gorletta Giovanni
 Grand Paola
 Grassini Giovanni
 Grasso Anna Maria
 Grasso Maria Filomena

Grasso Giuseppe
 Greco Agostino
Grifagni Marcello
 Grilli Piero
 Grimaldi Nicola
 Grimaldi Emanuela
 Grosso Marco
 Guarnera Lucia
Guerra Antonio
Guillaro Bruno
 Gussoni Barbara Rita
 Ianiro Gabriella
 Ilardi Salvatore
Imbalzano Pasquale
 Inguscio Cherubino
 Invernizzi Giovanni
 Iocca Tommaso
 Kos Egidia
 La Mattina Rosolino
 La Torre Angelo
 Lacava Cosimo
 Lalli Pasqualino
 Lamera Giorgio
 Lanza Gerardo
 Lardo Gerardo
 Laringe Matteo
Le Foche Luca
 Leo Rosanna
 Leuzzi Giacomo
 Lipari Francesco
 Lipari Antonino
 Lippa Luciano
 Lo Conte Maurizio
 Lo Giudice Domenico
 Lonati Rossella
 Lorenzina Enrico
 Magi Lorenzo
 Magliozzo Francesco
Mallamo Luciano
 Mantovani Licia
 Marcenaro Alessandro
 Marchetti Anna Rosa
 Mariano Carlo
 Marino Antonino
 Mariuz Manuela
Maroni Achille
 Martori Ampelio
 Masoch Gigliola
 Mattioli Mauro
Mattioli Carlo
 Maurici Vincenzo
 Mauro Nicola
 Mazzardi Lidia
 Mazzi Wainer
 Mazzocchetti Alvaro
 Mazzoleni Francesco
 Mazzorana Michela
 Medagliani Giorgio
Medea Gerardo
Merlino Giovanni
 Merone Laura

Metrucci Antonio
 Mezzano Silvio
 Micchi Alessio
 Micheli Pietro Severo
Milazzo Vito
 Minafra Francesco
 Minetti Luca
 Mirandola Cipriano
 Monari Gianluigi
 Mongiello Claudio
 Montano Giovanni
 Montera Carmine
 Moretti Marino
 Morgana Ignazio
 Morganti Mauro
 Mormile Annunziata
 Moro Roberto
 Mostacciolo Francesco
 Mourglia Danilo
 Murari Tiziana
 Muratore Alessandro
 Murgia Rosalba
 Naccari Massimo
 Napoli Luigi
 Nardacci Giuseppe
 Nebiacolombo Cristina
Negri Fabrizio
 Nicolini Gianfranco
Nigro Antonio
Noia Emanuela
Nuti Claudio Pietro
 Olivani Enrico
 Orlando Celestina
 Padovan Letizia
 Padula Maria Stella
Pagan Maurizio
 Pannacci Valerio
 Pantalone Vincenzo
 Paolini Italo
 Papandrea Giampaolo
 Papulino Francesco
 Paradisi Enza
 Parisi Carmela
 Parretti Damiano
 Pasculli Domenico
 Pasinelli Pietro Carlo
Pasqualetto Salvatore
 Passamonti Marco
 Passaro Vincenzo
 Pederzani Fabio
 Pedrazzoli Giuliano
 Pelizzari Pier Carlo
 Pernici Pierrenato
 Pesaresi Carlo
Pesce Gian Luigi
 Petrucci Mauro
 Petrucci Marco
 Petrulli Carmela
Petti Stefano
Piccinocchi Gaetano
 Picciotto Rinaldo

Piccolo Francesco
 Pierobon Ivo
 Pilone Rita
 Piva Roberto
Pizzillo Carlo
 Plebani Franco
 Polistina Stefano
 Pontari Antonino
 Poppi Maria Cristina
 Portanti Carla
 Principe Giovanni
 Prestifilippo Alessandro
 Procopio Antonio
Profeta Gaetano
 Proietti Carlo
 Quattrocchi Pietro
 Raciti Teodoro
 Ragazzoni Anna
 Rattini Emanuela
 Reale Emanuela
Redaelli Dario
 Reggiani Claudio
 Ricotta Giuseppe
 Rigamonti Rodolfo
 Righini Velella
 Rinaldi Vanna
 Rista Pierangela
 Romano Salvatore
 Romei Federico
 Rossi Alberto
 Rossi Gianluca
 Rossi Francesco
Rossi Angelo
 Rosso Lucia
 Rovazzani Massimo
 Rovelli Monica
 Rovescala Pietroclaudio
 Rubicini Giuseppe
Rubini Stefano
 Ruggeri Mauro
 Russo Vincenzo
 Russo Carolina
 Sala Massimo
 Salurso Daniele
 Salvaderi Maria Dionice
 Salvato Alberto
Salvetti Andrea
Salvio Giuliano
 Samani Fabio
Sammarco Renato
 Santoiemma Luigi
 Santoro Michele
 Sassarini Graziano
 Savino Andrea
 Scaglione Matteo
 Scarano Libero
 Schiavone Ciro
 Scola Vincenzo
 Scorpiniti Anna
 Scotto D'Antuono Antonio
 Scovotto Mari Antonietta

Scuri Maurizio Giovanni
 Scuteri Antonio
Sebastianelli Giuliano
 Sebben Maurizio
Sforza Pasqualino
 Sfragara Ignazio
 Sicari Giuseppe
 Simonini Giorgio
 Soldani Miriam
 Soverina Patrizio
 Spagnolo Beatrice
 Sperandio Massimo
 Spezzano Alfredo
 Steri Lia
 Storni Paolo
 Strada Sonia
 Stramenga Carlo
 Tagliabue Paola Fausta
 Tarabini Legnoaura
Tarallo Nicola
 Tei Alessandro
 Tei Gian Paolo
 Testi Sergio

Testolin Ennio
 Tibo Angela
 Titone Nicolò
 Tomasello Antonino
 Tondi Lidia
 Torti Giorgio Tommaso
 Toscano Emanuele
 Tota Maria Fiorenza
 Tozzoli Alfonso
 Travaglini Rita
 Trois Paolo
 Trotta Gaetano
 Tuia Bruno
Turbil Enrico
 Ughetti Claudio
 Urru Cesare
 Valente Fabio
 Valenti Marco
 Valle Lucia
 Valletta Domenico
 Valore Salvatore
 Valvedit Maria
 Varriale Antonio

Varrica Gaetano
 Ventriglia Giuseppe
Venturelli Antonio
 Vesco Giuseppe
 Vezzosi Angelo
 Viola Dario
 Viscusi Bruno
 Vita Salvatore
 Vitali Franco
 Vittozzi Dante Sergio
 Vivona Giacomo
 Volpe Augusto
 Volpone Damiano Antonio
 Voza Italo
 Zadra Alessandro
Zaninetti Piero
 Zanini Riccardo
 Zennaro Walter
Zingaro Angelo
 Zito Alfonso
 Zollino Luciana
 Zovi Maria Carla
 Zunino Roberto

In grassetto i coordinatori

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia la Sig.ra Elena Loggia per la preziosissima collaborazione nella gestione organizzativa dello studio e dei rapporti con i medici ricercatori, il laboratorio centralizzato ed i laboratori periferici. Vogliamo ringraziare inoltre la Dott.ssa Maria Grazia Lanfranco per l'instancabile azione di coordinamento svolta per assicurare la partecipazione attiva allo studio dei medici ricercatori.

Lo studio è stato supportato da un grant educazionale di AstraZeneca SpA.

ABBREVIAZIONI

ANOVA	Analisi della varianza
PTCA	Angioplastica coronarica
ApoB	Apolipoproteina B
TIA	Attacchi ischemici transienti/transitori
bpm	Battiti per minuto
CABG	By-pass aorto-coronarico
CV	Cardiovascolare
AOAI	Arteriopatia obliterante arti inferiori o Claudicatio intermittens
C-LDL	Colesterolo LDL
C-HDL	Colesterolo HDL
CT	Colesterolo totale
DALYs	Disability Adjusted Life Years
DS	Deviazione standard
DM	Diabete mellito di tipo 2
IMC	Indice di massa corporea
IMA	Infarto miocardico acuto
IVS	Ipertrofia ventricolare sinistra
CVD	Malattia cardiovascolare
CHD	Malattia coronarica
MMG	Medico di Medicina Generale
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità/World Health Organization (WHO)
PA/PAS/PAD	Pressione arteriosa/sistolica/diastolica
PS	Prevenzione secondaria
RCA-CUORE	Rischio cardiovascolare assoluto
RCA-Framingham	Rischio coronarico assoluto
SM	Sindrome metabolica
TG	Trigliceridi

BIBLIOGRAFIA

- ATP III (Adult Treatment Panel III). Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA*. 2001; 285: 2486-2497.
- ATP III (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults-Final Report. *Circulation*. 2002; 106: 3143-3421.
- AIFA. Il progetto CUORE scopre le sue carte. La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto. *Bollettino di Informazione sui Farmaci* 2004; 2: 57-63.
- AIFA. Le nuove note CUF. *Bollettino di Informazione sui Farmaci* 2000; 5-6:1-28.
- AIFA. Le note. *Bollettino di Informazione sui Farmaci* 2004; 3-4: 99-161.
- AIFA. Rapporto OSMED 2006.
- Ajani UA, Ford ES, McGuire LC. Distribution of lifestyle and emerging risk factors by 10-year risk for coronary heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 745-752.
- Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83: 356-362.
- Arciero TJ, Jacobsen SJ, Reeder GS, et al. Temporal

- trends in the incidence of coronary disease. *Am J Med* 2004; 117: 228-233.
- Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the Prospective Cardiovascular Münster Study. *Circulation* 2002; 105: 310-315.
- Assmann G, Schulte H, Cullen P. New and classical risk factors-the Munster heart study (PROCAM). *Eur J Med Res* 1997; 2: 237-242.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
- Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Prediction of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
- De Backer G, mbrosiani E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force Of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Atherosclerosis* 2004; 173: 381-391.
- Eschwège E, Richard JL, Thibault N, et al. Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels: the Paris Prospective Study, ten years later. *Horm Metab Res* 1985; 15 suppl. 41-46.
- European Society of Cardiology. Euro Heart Survey Report: Cardiovascular Diseases in Europe 2006.
- Evans A, Tolonen H, Hense HW, et al. Trends in coronary risk factors in the WHO MONICA project. *Int J Epidemiol* 2001; 30 Suppl. 1: S35-40.
- Forouhi NG, Sattar N. CVD risk factors and ethnicity - a homogeneous relationship? *Atheroscler Suppl* 2006; 7: 11-9.
- Fruchard JC, Nierman MC, Stroes ES. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation* 2004; 109: 15-19.
- Giampaoli S, Palmieri L, Panico S, et al. Favorable cardiovascular risk profile (low risk) and 10-year stroke incidence in women and men: findings from 12 Italian population samples. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 893-902.
- Giampaoli S, Vanuzzo D. Il Progetto CUORE - Studi Longitudinali. *Ital Heart J* 2004; 5 (Suppl 3): 94S-101S.
- Gould AL, Davies GM, Alemao E, et al. Cholesterol reduction yields clinical benefits: meta-analysis including recent trials. *Clin Ther* 2007; 29: 778-794.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Executive summary. Fourth Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Atherosclerosis* 2007; 194: 1-45.
- Greenland P, Knoll MD, Stamler J, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA* 2003; 290: 891-897.
- Gruppo di ricerca del Progetto Registro per gli Eventi Coronarici e Cerebrovascolari. Registro nazionale italiano degli eventi coronarici maggiori: tassi si attacco e letalità nelle diverse aree del paese. *Ital Heart Journal Suppl.* 2005; 6: 667-673.
- Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611-616.
- Heart Protection Study Collaborative Group. Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high risk individuals: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
- Hense HW. Observations, predictions and decisions - assessing cardiovascular risk assessment. *Int J Epidemiol* 2004; 33: 235-239.
- Istituto Nazionale di Statistica. Sistema sanitario e salute della popolazione - ANNI 2001/2002. Pubblicato nel 2005.
- Istituto Nazionale di Statistica (a). Condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari - ANNO 2005. Pubblicato nel 2007.
- Istituto Nazionale di Statistica (b). Stime preliminari della mortalità per causa delle regioni italiane - ANNO 2004. Pubblicato nel 2007.
- Kannel WB. Hypertension: physiopathology and treatment. *MCGraw Hill* 1977; 888-910.
- Kannel WB, McGee DL and Gordon T. A general cardiovascular risk profile: The Framingham Study. *Am J Cardiol* 1976; 38: 46-51.
- Keys A, Aravanis C, Blackburn H, et al. Seven Country Study. A multivariate analysis of death and coronary heart disease. *Harvard Univ Press, Cambridge Mass*, 1980.
- Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003; 290: 898-904.
- Lawes CM, Vander Hoorn S, Law MR, et al. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part II: estimates of attributable burden. *J Hypertens.* 2006; 24(3): 423-430.
- Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A, et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J.* 2006; 27: 1610-1619.
- Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world. *Heart.* 2002; 88(2): 119-124.
- Lipid Research Clinics Program (a). The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I: Reduction in the incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: 351-364.
- Lipid Research Clinics Program (b). The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II: The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984; 251: 365-374.
- MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774.
- Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000; 102: 1014-1019.

- Matthews KA, Sowers MF, Derby CA, et al. Ethnic differences in cardiovascular risk factor burden among middle-aged women: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Am Heart J*. 2005; 149: 1066-1073.
- Menotti A, Lanti M, Puddu PE. The risk functions incorporated in Riscard 2002: a software for the prediction of cardiovascular risk in the general population based on Italian data. *Ital Heart J* 2002; 3: 114-121.
- Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function based coronary risk with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000; 21: 365-370.
- Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction: the FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care* 1998; 21: 69-75.
- Ministero della Salute. Relazione sullo stato sanitario del Paese, 2000.
- Neaton JD, Wentworth D. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. *Arch Intern Med* 1992; 152: 56-64.
- OEC (Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare). Atlante italiano delle Malattie Cardiovascolari-II ed. *Ital Heart J* 2004; 5 (Suppl 3): 49S-92S.
- Palmieri L, Donfrancesco C, Giampaoli S, et al. Favorable cardiovascular risk profile and 10-year coronary heart disease incidence in women and men: results from the Progetto CUORE. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 562-70.
- Palmieri L, Panico S, Vanuzzo D, et al. Evaluation of the global cardiovascular absolute risk: the Progetto CUORE individual score. *Ann Ist Super Sanità* 2004; 40: 393.
- Petersen S, Peto V, Rayner M, et al. European Cardiovascular Disease Statistics. London: British Heart Foundation 2005.
- Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007; 115: e69-171.
- Rosengren A, Howken S, Ounpuu S, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11,119 cases and 13,648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 953-962.
- Second Joint Task Force of European and other Societies. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-1503.
- Stamler J, Wentworth D, Neaton JD, for the MRFIT Research Group. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256: 2823-2828.
- Tonstad S, Andrew Johnston J. Cardiovascular risks associated with smoking: a review for clinicians. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 507-514.
- Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, et al. World Health Organization MONICA Project (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease): a major international collaboration. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 105-114.
- Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, et al. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999; 353: 1547-1557.
- US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: cardiovascular disease. A report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office of the Surgeon General, Office of smoking and Health 1983.
- Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363: 2049-2051.
- Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-1847.
- Wood D; Joint European Societies Task Force. Established and emerging cardiovascular risk factors. *Am Heart J* 2001; 141(2 Suppl): S49-57.
- World Health Organization. Atlas of Heart Disease and Stroke, 2004.
- World Health Organization. Cardiovascular Disease: Prevention and Control, 2006.
- World Health Organization. World Health Report, 2003. www.americanheart.org/downloadable/heart/116712318459HSStatsInsideText.pdf - American Heart Association and American Stroke Association. Heart disease and stroke statistics - 2007 update al 30 settembre 2007.
- www.careonline.it/2002/6_02/pdf/dossier.pdf - Care on line CARE 6, novembre-dicembre 2002.
- www.cuore.iss.it/indicatori/mortalita.asp - PROGETTO CUORE al 30 settembre 2007.
- www.cuore.iss.it/valutazione/progetto.asp - PROGETTO CUORE al 30 settembre 2007.
- www.heartandstroke.ca - 2004 QuickFacts. Heart and Stroke Foundation of Canada al 30 settembre 2007.
- www.idf.org/home/index.cfm?node=264 - International Diabetes Federation al 30 settembre 2007..
- www.idf.org/home/index.cfm?unode=3B9606B-C026-2FD3-87B73f80BC22682A - International Diabetes Federation al 30 settembre 2007.
- www.iss.it/site/mortalita/Scripts/SelCause.asp - LA MORTALITÀ PER CAUSA IN ITALIA: 1980-2002.
- Centro Nazionale di Epidemiologia, Prevenzione e Promozione della Salute - ISS al 30 settembre 2007.
- www.who.int/nccd/cvd - World Health Organization al 30 settembre 2007.
- www.who.int/tobacco/research/en/ World Health Organization al 30 settembre 2007.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.