

Studi osservazionali

La carta del rischio cardiovascolare globale

Simona Giampaoli, Luigi Palmieri, Paolo Chiodini*, Giancarlo Cesana*, Marco Ferrario**, Salvatore Panico[§], Lorenza Pilotto^{§§}, Roberto Segà*, Diego Vanuzzo^{§§}, e il Gruppo di Ricerca del Progetto CUORE (Appendice)

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma, *Centro Ricerche Patologia Cronico-Degenerativa, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Monza (MI), **Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università degli Studi dell'Insubria, Varese, [§]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi "Federico II", Napoli, ^{§§}Centro per la Prevenzione Cardiovascolare, Azienda per i Servizi Socio-Sanitari 4, Medio Friuli e Agenzia Regionale della Sanità del Friuli Venezia Giulia, Udine

Key words:
Myocardial infarction;
Prevention;
Risk factors; Stroke.

Background. Risk charts, built through risk functions deriving from longitudinal studies, are used in order to identify individuals at high risk for cardiovascular disease. For this reason the function has been identified and the global cardiovascular risk chart of the CUORE Project has been prepared, using Italian data coming from different cohorts enrolled between the '80s and the '90s, whose risk factors had been collected by standardized procedures.

Methods. The following risk factors have been used: age (10-year period, 40-49, 50-59, 60-69 years), gender (men and women), systolic blood pressure (≤ 129 , 130-149, 150-169, ≥ 170 mmHg), serum cholesterol (≤ 173 , 174-212, 213-251, 252-290, ≥ 291 mg/dl), smoking habit (yes, no) and presence of diabetes (yes, no); the first coronary or cerebrovascular event in people aged 40-69 years with no other previous cardiovascular events was considered as endpoint; survival has been assessed up to December 1998.

Results. Out of 18 028 people aged 40-69 years with no previous cardiovascular events, 647 first major cardiovascular events have been identified and validated, 449 coronary and 198 cerebrovascular. Charts are divided according to men and women and to diabetics and non-diabetics respectively; the different colors represent the percent level of risk and go from light green ($< 5\%$ in 10 years for men, $< 1\%$ in 5 years for women), dark green (between 5 and 10% for men, between 1 and 3% for women), yellow (between 10 and 15% for men, between 3 and 5% for women), orange (between 15 and 20% for men, between 5 and 7% for women), red (between 20 and 30% for men, between 7 and 10% for women), violet ($> 30\%$ for men, $> 10\%$ for women).

Conclusions. The risk charts were built with data collected in recent years on men and women with a median follow-up of 10 years for men and 5 years for women, considering the first major fatal or non-fatal cardiovascular event as endpoint. Such a tool is easy to be applied by general practitioners and cardiologists in order to achieve a fast and objective evaluation of global cardiovascular risk.

(Ital Heart J Suppl 2004; 5 (3): 177-185)

© 2004 CEPI Srl

Ricerca svolta nell'ambito del Progetto CUORE – Epidemiologia e Prevenzione delle Malattie Ischemiche del Cuore – finanziata dal Ministero della Salute, coordinato dal Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute.

Ricevuto il 9 gennaio 2004; accettato l'11 febbraio 2004.

Per la corrispondenza:
Dr.ssa Simona Giampaoli

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute Istituto Superiore di Sanità Viale Regina Elena, 299 00161 Roma E-mail: sgiamp@iss.it

Introduzione

L'identificazione delle persone a rischio cardiovascolare elevato è uno degli obiettivi principali della prevenzione primaria individuale e 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.

Alla fine degli anni '80, le linee guida sulla prevenzione primaria si fondavano sul trattamento del singolo fattore di rischio; a rischio aumentato erano considerate, ad esempio, le persone con valori elevati di pressione arteriosa o di colesterolemia^{1,2}. In anni più recenti l'attenzione è stata rivolta al rischio cardiovascolare globale assolu-

to, indicatore di incidenza di malattia, prevedibile sulla base dei livelli dei principali fattori di rischio; è stata così abbandonata l'idea di identificare gli individui a rischio elevato solamente sulla base del livello del singolo fattore³.

Per identificare gli individui che hanno un'elevata probabilità di essere colpiti da malattia si utilizzano funzioni di rischio derivate da studi longitudinali condotti su gruppi di popolazione seguiti nel tempo. L'appropriatezza di uso di queste funzioni di rischio dipende dalle caratteristiche della popolazione che le ha generate e degli individui a cui vengono applicate. Questo vuol dire che impiegare nella popolazione italiana una funzione di rischio derivata dalla popolazione americana, come ancora

oggi accade³, può creare distorsioni nella stima del rischio⁴⁻⁷.

A questo scopo è stata identificata la funzione e costruita la carta del rischio cardiovascolare globale (www.cuore.iss.it), utilizzando dati italiani derivati da diversi studi longitudinali, riorganizzati in un database e follow-up comuni nell'ambito del Progetto CUORE.

Materiali e metodi

Coorti in studio. I dati di 16 658 uomini e 22 488 donne di età compresa fra 20 e 84 anni, raccolti nell'ambito di 17 studi longitudinali, arruolati tra la metà degli anni '80 e '90, sono stati riorganizzati in un database comune. Quindici coorti erano costituite da persone arruolate nella popolazione generale, due coorti da popolazioni lavorative. Le coorti avevano in comune la raccolta di informazioni e la misura di alcuni fattori di rischio: stili di vita (abitudine al fumo di sigaretta, attività fisica), caratteristiche demografiche (scolarità, stato civile, occupazione), fattori biologici (colesterolemia totale, colesterolemia HDL, glicemia, pressione arteriosa, frequenza cardiaca, peso, altezza) misurati seguendo metodologie standardizzate. Inoltre erano disponibili informazioni sulla storia delle malattie, sul consumo di farmaci e sulla familiarità.

Dodici coorti sono state utilizzate per questa analisi; di queste sei appartenevano allo studio MONICA (Brianza '86, '89 e '93; Friuli '86, '89 e '94); in queste i fattori di rischio erano stati misurati con la stessa metodologia. Per le altre coorti (Brianza-PAMELA, Friuli-Emostatico, Roma-MATISS '83, '87 e '93 e Napoli-ATENA) le procedure e le metodologie di raccolta erano standardizzate e confrontabili con quelle del progetto MONICA. Cinque coorti sono state escluse: tre perché avevano a disposizione solo gli eventi fatali, una perché non aveva a disposizione l'informazione sulla prevalenza dell'infarto miocardico e dell'ictus alla linea base e l'ultima perché si trattava di una coorte di persone di età > 65 anni.

Metodologia di raccolta dei fattori di rischio. Per l'identificazione della funzione di rischio e la costruzione delle carte, sono stati utilizzati sei fattori di rischio: età, sesso, storia di diabete, abitudine al fumo di sigaretta, pressione arteriosa sistolica (PAS) e colesterolemia.

Vengono qui brevemente descritte le metodologie di raccolta dei fattori di rischio alla linea base. La pressione arteriosa è stata misurata per 2 volte consecutivamente al braccio destro, con il soggetto in posizione seduta, dopo circa 5 min di riposo, utilizzando lo sfigmomanometro a mercurio; sono stati documentati i valori della prima (PAS) e quinta fase di Korotkoff (pressione arteriosa diastolica). Nell'analisi è stata utilizzata la media delle due misurazioni della PAS. La colesterolemia totale è stata determinata a digiuno su siero e la misurazione è stata effettuata utilizzando il metodo enzi-

matico colorimetrico in quattro differenti laboratori, rispettivamente per le coorti friulane presso l'Ospedale di Udine, il Laboratorio di Biochimica Clinica presso l'Ospedale di Desio per le coorti afferenti all'area Brianza, il Laboratorio di Biochimica Clinica dell'Istituto Superiore di Sanità per le coorti afferenti a Roma e il Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell'Università degli Studi "Federico II" per quanto riguardava i campioni di Napoli. Tutti i laboratori erano all'epoca dello screening sotto il controllo di qualità di laboratori di riferimento. La glicemia è stata misurata su campione di siero o di plasma prelevato a digiuno; il diabete è stato considerato quando il valore della glicemia a digiuno era ≥ 126 mg/dl; per le persone che non avevano disponibilità della glicemia, sono stati utilizzati l'anamnesi positiva per il diabete e l'utilizzo regolare di terapia farmacologica (ipoglicemizzanti orali o insulina). L'abitudine al fumo di sigaretta è stata raccolta attraverso un questionario standard.

Identificazione degli eventi cardiovascolari. Per l'identificazione degli eventi sospetti e la loro validazione sono state utilizzate metodologie comuni. Sono state identificate le persone che si sono ammalate o sono decedute a causa di un evento cardiovascolare maggiore, in particolare infarto del miocardio, ictus, interventi di rivascolarizzazione (bypass o angioplastica), morte improvvisa, tra il periodo dell'arruolamento e dicembre 1998.

Eventi coronarici. L'identificazione degli eventi coronarici fatali è avvenuta tramite la ricerca dello stato in vita nei comuni di residenza, la raccolta e codifica dei certificati con causa principale di morte di malattia ischemica del cuore (ICD9 codici 410-414) o di morte improvvisa (ICD9 798-799), oppure di quei certificati che presentavano come causa principale di morte codici quali diabete (ICD9 250), ipertensione arteriosa (ICD9 401-405) o altra malattia coronarica non specificata (ICD9 420-429) purché accompagnati da codice di malattia ischemica del cuore (ICD9 410-414) in causa secondaria. L'identificazione degli eventi non fatali è avvenuta attraverso la ricerca nei registri di dimissione ospedaliera, in particolare sono stati raccolti tutti gli eventi dimessi con causa di infarto miocardico (ICD9 410) e altre forme acute e subacute di malattia ischemica del cuore (ICD9 411), nonché gli interventi di rivascolarizzazione (bypass e angioplastica ICD9CM 36.0-36.9). Alcune coorti avevano anche a disposizione riesami della popolazione in tempi successivi; sono stati inoltre identificati gli eventi sospetti attraverso questionari postali inviati agli interessati, alle famiglie, ai medici curanti. Gli eventi sospetti, così identificati, sono stati validati seguendo i criteri diagnostici del progetto MONICA-OMS⁸, basati sulla presenza di a) sintomi, classificati in base alla sede e alla durata, b) ECG, letti secondo il codice Minnesota e classificati in base alla comparsa di onda Q diagnostica o all'evoluzione di una

corrente di lesione, c) presenza di valori degli enzimi cardiaci elevati e, se disponibili, d) reperti autoptici sicuri per evidenza di infarto. Per gli eventi identificati attraverso i riesami della popolazione, sono stati considerati la storia clinica accompagnata a modificazione degli ECG, letti secondo il codice Minnesota, in particolare sono stati considerati i codici relativi alla presenza di onda Q e QS (argomento 1), presenza di onda T negativa (argomento 5), e disturbi del ritmo (argomento 6, 7 e 8.3). Sono stati così inclusi nell'analisi gli eventi coronarici classificati in sicuri, possibili e probabili fatali, e sicuri e possibili non fatali e gli interventi di rivascolarizzazione.

Eventi cerebrovascolari. Sono state identificate le persone che si sono ammalate o sono decedute a causa di una malattia cerebrovascolare maggiore, in particolare di ictus emorragico o ischemico fatale e non fatale e interventi di rivascolarizzazione tra il periodo dell'arruolamento e dicembre 1998. L'identificazione degli eventi fatali è avvenuta tramite la ricerca dello stato in vita nei comuni di residenza, nella raccolta e codifica dei certificati con causa principale di morte di malattia cerebrovascolare (ICD9 codici 430-438), oppure che presentavano i codici di diabete (ICD9 250), ipertensione arteriosa (ICD9 401-405), o arteriosclerosi (ICD9 440) accompagnate da un codice 430-438 in causa secondaria. L'identificazione degli eventi non fatali è avvenuta attraverso la ricerca degli eventi nei registri di diagnosi di dimissione ospedaliera, in particolare sono stati raccolti tutti gli eventi dimessi con causa di emorragia subaracnoidea (ICD9 430), emorragia intracerebrale (ICD9 431, 432), trombosi cerebrale (ICD9 434) e ictus (ICD9 436) nonché gli interventi di rivascolarizzazione (angioplastica ICD9CM 38.12). Le coorti che avevano a disposizione i riesami della popolazione in tempi successivi sono state controllate per il questionario sugli incidenti cerebrovascolari. Sono stati inoltre identificati gli eventi sospetti attraverso questionari postali inviati agli interessati, alle famiglie, ai medici curanti. Tutte queste informazioni hanno permesso di identificare i casi sospetti, raccolte informazioni da varie fonti e gli eventi sono stati validati seguendo i criteri diagnostici del progetto MONICA-OMS⁹. Sono stati classificati come eventi i casi con segni clinici a rapido sviluppo di disturbo della funzione cerebrale focale o globale, di durata > 24 ore o con decesso senza causa apparentemente diversa dall'origine vascolare. Sono stati inclusi nell'analisi gli eventi cerebrovascolari classificati come sicuri nonché gli interventi di rivascolarizzazione.

Analisi dei dati per la costruzione della carta. Per la costruzione della carta del rischio l'attenzione è stata concentrata sull'incidenza, cioè sul primo evento coronarico o cerebrovascolare verificatosi in persone esenti da precedente evento cardiovascolare, nella fascia di età 40-69 anni. Questa fascia di età è stata scelta in

quanto era quella più numerosa per numero di eventi identificati nonché quella comune a quasi tutte le coorti. È stata scelta inoltre perché comunemente su questa fascia si concentra l'attenzione di molte carte di rischio disponibili in letteratura, in quanto costituisce la fascia di età dove i fattori di rischio analizzati sono ancora poco influenzati dai processi legati all'invecchiamento.

Le funzioni di rischio sono costituite da tre elementi: i valori medi dei fattori di rischio nella popolazione, i coefficienti dei fattori di rischio e la probabilità di sopravvivere senza la malattia da parte della popolazione. Sono stati stimati i coefficienti predittivi delle categorie o delle classi di fattori di rischio secondo intervalli definiti, utilizzato il modello di Cox, che tiene conto del contributo dei singoli fattori e del periodo di esposizione. Gli intervalli dei fattori scelti per la costruzione della carta sono stati: per l'età 40-49, 50-59, 60-69 anni; per la PAS ≤ 129, 130-149, 150-169, ≥ 170 mmHg; per la colesterolemia ≤ 173, 174-212, 213-251, 252-290, ≥ 291 mg/dl. Diabete e abitudine al fumo sono stati considerati in due categorie. Tali intervalli sono stati scelti perché erano quelli riportati per le carte europee e perché tale scelta permetteva la presenza di un numero sufficiente di eventi per ogni combinazione di fattori.

L'equazione utilizzata per la stima della probabilità di evento cardiovascolare è stata la seguente:

$$1 - [S(t)]^{\{ \text{EXP} [\beta_1 * \text{età} + 0.0 \text{ (se PAS} \leq 129) + \beta_2 \text{ (se } 130 \leq \text{PAS} \leq 149) + \beta_3 \text{ (se } 150 \leq \text{PAS} \leq 169) + \beta_4 \text{ (se PAS} \geq 170) + 0.0 \text{ (se COL} \leq 173) + \beta_5 \text{ (se } 174 \leq \text{COL} \leq 212) + \beta_6 \text{ (se } 213 \leq \text{COL} \leq 251) + \beta_7 \text{ (se } 252 \leq \text{COL} \leq 290) + \beta_8 \text{ (se COL} \geq 291) + \beta_9 \text{ (se diabetico) + } \beta_{10} \text{ (se fumatore)} - G(\mu) \} \}}$$

dove S(t) è la sopravvivenza valutata al valore medio dei fattori rispettivamente a 10 anni per gli uomini ed a 5 anni per le donne; i β_i corrispondono ai coefficienti dei fattori di rischio riportati nella tavola 3; e G(μ) è la combinazione lineare delle medie dei fattori o delle prevalenze in ogni categoria per i rispettivi coefficienti β_i .

Risultati

Nelle dodici coorti utilizzate per questa analisi, nell'età 40-69 anni, sono stati identificati e validati 647 primi eventi cardiovascolari maggiori, di cui 449 coronarici e 198 cerebrovascolari.

La tabella I riporta la descrizione delle caratteristiche delle coorti i cui dati sono stati analizzati per la costruzione delle carte, il totale delle osservazioni, la durata mediana del follow-up e il numero dei primi eventi cardiovascolari verificatisi negli uomini e nelle donne.

La tabella II riporta la distribuzione dei valori medi dell'età, della PAS e della colesterolemia, la prevalenza del diabete e dell'abitudine al fumo alla linea base.

Tabella I. Principali caratteristiche delle coorti.

Centro - coorte	Età (anni)	Linea base (anni)	Uomini			Donne		
			Campione (n)	Mediana follow-up (anni)	Eventi CV	Campione (n)	Mediana follow-up (anni)	Eventi CV
Brianza - MONICA 1° studio	40-64	1986-1987	504	12.1	55	546	12.1	24
Brianza - MONICA 2° studio	40-64	1989-1990	520	9.1	45	540	9.1	10
Brianza - MONICA 3° studio	40-64	1993-1994	508	4.7	21	517	4.7	3
Brianza - Studio PAMELA	40-69	1990-1993	645	7.2	42	658	7.5	14
Friuli - MONICA 1° studio	40-64	1986	581	12.7	44	610	12.7	20
Friuli - MONICA 2° studio	40-64	1989	557	9.6	31	576	9.6	13
Friuli - MONICA 3° studio	40-64	1994	522	4.5	12	570	4.5	5
Friuli - Emostatico	45-64	1995-1996	177	2.6	5	184	3.0	1
Roma - MATISS '83 studio	40-69	1983-1984	1069	14.6	115	1195	14.7	54
Roma - MATISS '87 studio	40-69	1986-1987	832	11.6	65	1076	11.7	35
Roma - MATISS '93 studio	40-69	1993-1995	510	5.2	14	541	4.2	2
Napoli - ATENA	40-69	1993-1997	-	-	-	4590	3.8	17
Totale	40-69	1983-1997	6425	9.2	449	11 603	4.8	198

CV = cardiovascolari.

La tabella III riporta, distintamente per gli uomini e le donne, il valore dei coefficienti, la significatività e gli errori standard per le categorie dei fattori, la sopravvivenza senza malattia stimata al valore medio dei fattori ed il valore G, utilizzati per la costruzione delle carte.

Le carte del rischio cardiovascolare riportate nella figura 1 indicano la probabilità di ammalare di un primo evento cardiovascolare maggiore nei successivi 10 anni per gli uomini non diabetici e diabetici. Il livello di rischio a 10 anni è stato così suddiviso: < 5% (verde

Tabella II. Distribuzione dei fattori di rischio alla linea base per sesso.

	Uomini	Donne
Età (anni)	52.9 ± 7.8	52.0 ± 7.5
PAS (mmHg)	140.4 ± 20.8	137.8 ± 22.1
Colesterolo totale (mg/dl)	226.7 ± 44.3	232.6 ± 44.3
Fumatori correnti (%)	39.2	25.2
Diabete (%)	6.5	4.1

PAS = pressione arteriosa sistolica.

Tabella III. Coefficienti β ed errori standard (ES) determinanti la carta del rischio cardiovascolare per categoria di fattore di rischio e sesso.

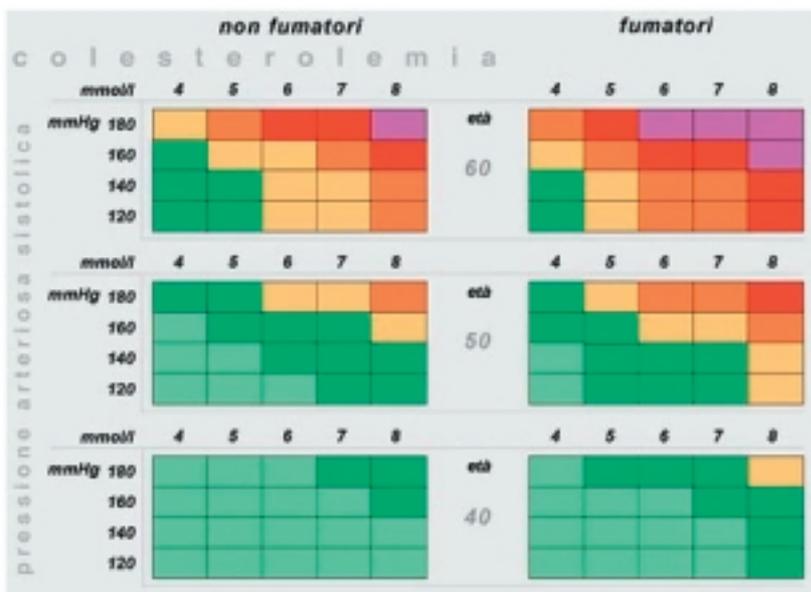
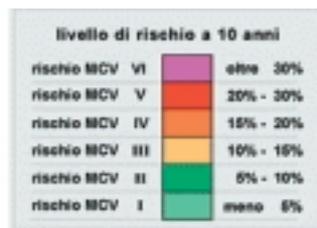
		Uomini		Donne	
		β	ES	β	ES
Età (anni)	β ₁	0.079	0.007	0.086	0.012
PAS (mmHg)					
≤ 129		Riferimento		Riferimento	
130-149	β ₂	0.152	0.144	0.051	0.254
150-169	β ₃	0.421	0.154	0.757	0.249
≥ 170	β ₄	0.834	0.161	1.143	0.256
Colesterolo totale (mg/dl)					
≤ 173		Riferimento		Riferimento	
174-212	β ₅	0.301	0.230	0.063	0.359
213-251	β ₆	0.587	0.220	0.132	0.342
252-290	β ₇	0.664	0.229	0.308	0.359
≥ 291	β ₈	1.122	0.244	0.456	0.372
Diabete	β ₉	0.508	0.158	0.805	0.217
Fumo di sigaretta	β ₁₀	0.433	0.098	0.662	0.195
G(μ)		5.110		4.934	
Sopravvivenza alla linea base, S(t)		0.945	0.004	0.996	0.001
		(a 10 anni)		(a 5 anni)	

PAS = pressione arteriosa sistolica.

A

uomini non diabetici

rischio cardiovascolare a 10 anni



B

uomini diabetici

rischio cardiovascolare a 10 anni

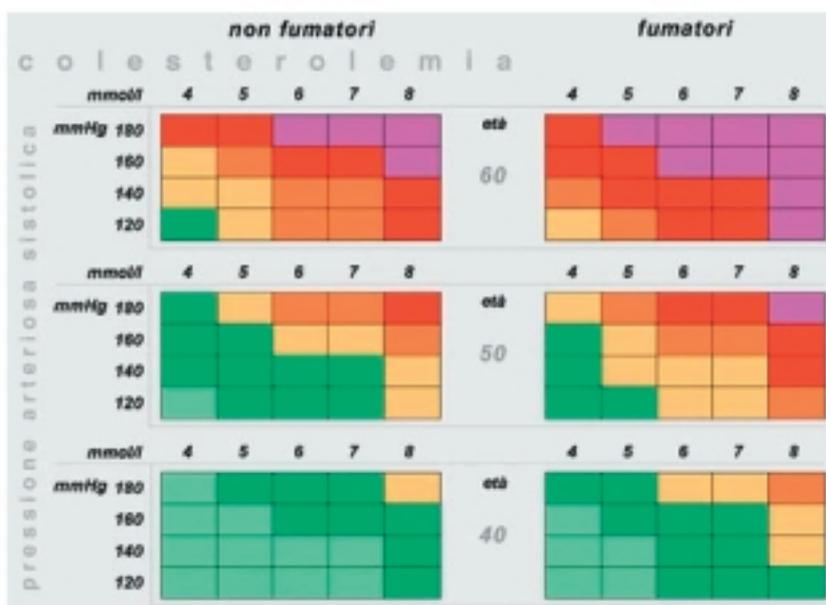
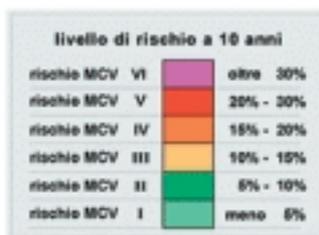


Figura 1. Carta del rischio cardiovascolare globale a 10 anni, uomini non diabetici (A) e uomini diabetici (B). MCV = malattia cardiovascolare. Ri-prodotta con il permesso dell'Istituto Superiore di Sanità.

chiaro); tra 5 e 10% (verde scuro); tra 10 e 15% (giallo); tra 15 e 20% (arancio); tra 20 e 30% (rosso); > 30% (viola).

Le carte del rischio cardiovascolare riportate nella figura 2 indicano la probabilità di ammalare di un primo evento cardiovascolare maggiore nei successivi 5 anni per le donne non diabetiche e diabetiche. Il livello di rischio per le donne è espresso a 5 anni ed è stato così suddiviso: < 1% (verde chiaro); tra 1 e 3% (verde scuro); tra 3 e 5% (giallo); tra 5 e 7% (arancio); tra 7 e 10% (rosso); > 10% (viola). Per le categorie di rischio a 5 anni, infatti, è stato applicato un fattore di correzione di un terzo, derivato dalla differente sopravvivenza a 5 e 10 anni negli uomini e ipotizzando che la stessa differenza si osservi nelle donne.

Dei sei fattori di rischio, il sesso è espresso nelle due categorie, uomini e donne; il diabete è espresso in due categorie, diabetico e non diabetico; l'età è considerata in decenni di età: 40 include il decennio fino a 49 anni; 50 include il decennio fino a 59 anni, 60 include il decennio fino a 69 anni; l'abitudine al fumo di sigaretta è espressa in categoria fumatori e non fumatori; la PAS, espressa in mmHg, rappresenta la pressione sistolica come media di due misurazioni consecutive eseguite secondo la metodologia standardizzata. È suddivisa in quattro categorie e nella carta è riportato il valore centrale della classe: con il valore di 120 mmHg viene indicata la PAS < 130 mmHg; con 140 viene indicata la PAS da 130 a 149 mmHg; con 160 il valore da 150 a 169 mmHg; con 180 mmHg il valore \geq 170 mmHg; la colesterolemia, espressa in mmol/l, è stata suddivisa in cinque categorie, di cui è indicato il valore centrale della classe: il valore 4 include i valori < 4.5 mmol/l (\leq 173 mg/dl); il valore 5 include i valori da 4.5 a 5.5 mmol/l (174-212 mg/dl); il valore 6 include i valori da 5.5 a 6.5 mmol/l (213-251 mg/dl); il valore 7 include i valori da 6.5 a 7.5 mmol/l (252-290 mg/dl); il valore 8, > 7.5 mmol/l (\geq 291 mg/dl).

Dopo aver scelto una delle quattro carte in base alle caratteristiche del soggetto (uomo diabetico, uomo non diabetico, donna diabetica, donna non diabetica) è necessario posizionarsi scegliendo se si tratta di un soggetto fumatore o non fumatore e quindi riportarsi sul livello corrispondente al valore di età, di PAS e di colesterolemia. La categoria di rischio, identificata con colore diverso, indica quante persone su 100 con quelle stesse caratteristiche hanno la probabilità di ammalarsi nei successivi 5 anni per le donne e 10 anni per gli uomini.

Discussione

La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto è la modalità più appropriata per valutare le persone ad elevato rischio. L'utilizzo di tale indicatore rispetta l'eziologia multifattoriale della malattia cardiovascolare, offre opzioni multiple al trattamento degli

individui a rischio aumentato e facilita il rispetto delle possibili preferenze del paziente considerando le caratteristiche di asintomaticità clinica della gran parte delle condizioni di rischio identificate. La valutazione attraverso il rischio globale assoluto rende inoltre obiettiva e più accurata la valutazione dell'assistito da parte del medico, confrontabile anche in tempi successivi e permette di valutare il rapporto costo/beneficio dei vari trattamenti.

Per valutare il rischio cardiovascolare globale assoluto, si utilizzano funzioni di rischio che includono tre elementi: valori di popolazione dei fattori di rischio, coefficienti di rischio e probabilità di sopravvivere senza la malattia da parte della popolazione stessa. Tutte queste componenti cambiano da popolazione a popolazione, in particolare se si confrontano popolazioni che vivono culture molto diverse tra loro (ad esempio paesi nordamericani e paesi mediterranei): le popolazioni hanno distribuzioni diverse dei singoli fattori, come pure probabilità differenti di ammalare e quindi di sopravvivere senza la malattia. Questo problema non si pone solamente nel confronto fra popolazioni di diversi paesi, ma anche nel confronto di coorti generazionali diverse. Ha rilevanza inoltre l'ampiezza delle coorti utilizzate per derivare le funzioni: più ampia è la numerosità dei campioni, maggiore è il numero di eventi che si verificano e più stabili ed affidabili sono le stime.

Nel caso delle malattie cardiovascolari, gli studi longitudinali rinvenibili in letteratura identificano alcuni fattori che hanno coerentemente un peso significativo nelle analisi di popolazione. Tra questi i fattori metabolici (colesterolemia totale, colesterolemia HDL, diabete mellito), biologici (pressione arteriosa), o legati allo stile di vita (fumo di sigaretta) oltre all'età e al sesso. Altri fattori sono stati considerati importanti nel definire il rischio cardiovascolare, anche se vengono utilizzati nelle funzioni di rischio meno frequentemente, ad esempio la familiarità per malattie cardiovascolari¹⁰, la sedentarietà e l'indice di massa corporea¹¹. Due sono i motivi che non permettono a tutt'oggi di utilizzarli, l'interazione fra i vari fattori associati al rischio cardiovascolare, oppure l'impossibilità di avere dati standardizzati alla linea base ed osservazioni prolungate nel tempo.

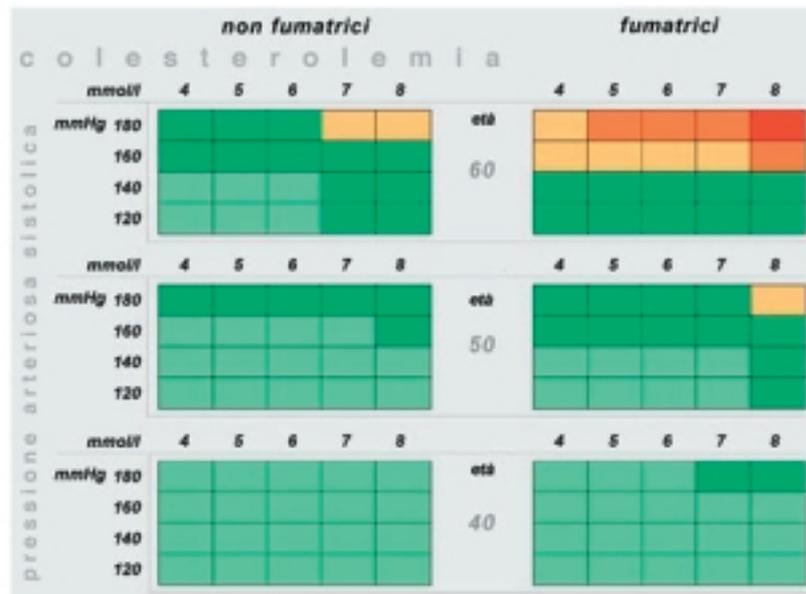
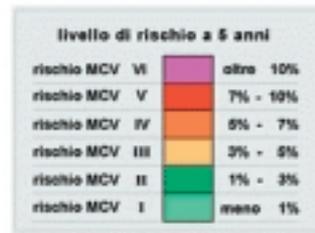
Le carte del rischio oggi a disposizione sono quelle costruite attraverso le funzioni derivate dagli studi Framingham^{12,13}, PROCAM¹⁰, e SCORE¹⁴; in Italia dal Seven Countries Study⁴, dal Gruppo di ricerca per la stima del rischio cardiovascolare italiano¹⁵ e dal Progetto CUORE (www.cuore.iss.it).

Le maggiori differenze stanno nella disponibilità di dati relativi ai fattori di rischio per uomini e donne: gli studi PROCAM e Seven Countries Study-Italia non contengono dati sulle donne; il PROCAM ha costruito la stima degli eventi sulle donne dividendo quella degli uomini per quattro. La presenza o meno di eventi non fatali, e fra questi in particolare dell'angina pectoris, e

A

donne non diabetiche

rischio cardiovascolare a 5 anni



B

donne diabetiche

rischio cardiovascolare a 5 anni

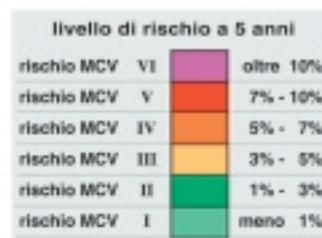


Figura 2. Carta del rischio cardiovascolare globale a 5 anni, donne non diabetiche (A) e donne diabetiche (B). MCV = malattia cardiovascolare. Riprodotta con il permesso dell'Istituto Superiore di Sanità.

l'inclusione dell'ictus, nonché l'utilizzo di criteri diagnostici differenti per l'identificazione, classificazione e validazione degli eventi rendono difficile il confronto tra le diverse carte del rischio.

La carta del rischio creata con la funzione derivata da studi longitudinali raccolti attraverso il Progetto CUORE è costruita con fattori di rischio raccolti in tempi relativamente recenti, su uomini e donne, arruolati in coorti di numerosità elevata, distribuite a Nord, Centro e Sud d'Italia, seguite con follow-up medio di circa 10 anni negli uomini e 5 anni nelle donne, per eventi cardiovascolari maggiori fatali e non fatali. Il prolungamento del follow-up previsto per lo studio permetterà di costruire in tempi brevi carte con predizione a 10 anni anche per le donne. Tale strumento è facilmente applicabile dai medici di medicina generale e dagli specialisti per un rapido e obiettivo inquadramento del rischio cardiovascolare globale assoluto. La carta del rischio può essere applicata a uomini e donne di età compresa fra 40 e 69 anni purché esenti da precedente evento cardiovascolare (infarto del miocardio, ictus, intervento di rivascolarizzazione). Per la prevenzione secondaria sono state messe a punto altre carte del rischio¹⁶. Va tenuto presente che la valutazione del rischio non è così precisa nelle persone già in terapia, i cui valori raccolti sono frutto di un'azione farmacologica sulla pressione o sulla colesterolemia; per tali persone pertanto è più indicata la valutazione del rischio tramite il punteggio individuale. Infine per una corretta valutazione del rischio è necessario che i fattori di rischio vengano misurati con metodologie standardizzate, descritte nei materiali e metodi, cioè con le stesse metodologie con cui sono stati misurati i fattori di rischio alla linea base del Progetto CUORE.

Riassunto

Razionale. Per identificare gli individui che hanno un'elevata probabilità di essere colpiti da malattia cardiovascolare si utilizzano le carte del rischio costruite attraverso funzioni di rischio derivate da studi longitudinali. A tale scopo è stata identificata la funzione e costruita la carta del rischio cardiovascolare globale del Progetto CUORE, utilizzando dati italiani derivati da diversi studi longitudinali iniziati fra la metà degli anni '80 e '90, i cui fattori di rischio erano stati raccolti in modo standardizzato.

Materiali e metodi. Per la costruzione della carta sono stati utilizzati i seguenti fattori di rischio: età (decenni, 40-49, 50-59, 60-69 anni), sesso (uomini e donne), pressione arteriosa sistolica (≤ 129 , 130-149, 150-169, ≥ 170 mmHg), colesterolemia (≤ 173 , 174-212, 213-251, 252-290, ≥ 291 mg/dl), abitudine al fumo di sigarette (sì, no) e presenza di diabete (sì, no); come endpoint è stato considerato il primo evento coronarico o cerebrovascolare verificatosi in persone di età 40-69

anni esenti da precedente evento cardiovascolare; la sopravvivenza è stata valutata fino al dicembre 1998.

Risultati. Su 18 028 persone di età 40-69 anni sono stati identificati e validati 647 primi eventi cardiovascolari maggiori, di cui 449 coronarici e 198 cerebrovascolari. Le carte sono suddivise per uomini e donne e rispettivamente per diabetici e non diabetici; i diversi colori rappresentano il livello percentuale di rischio e vanno dal verde chiaro ($< 5\%$ in 10 anni per gli uomini, $< 1\%$ in 5 anni per le donne), verde scuro (tra 5 e 10% negli uomini, tra 1 e 3% nelle donne), giallo (tra 10 e 15% negli uomini, tra 3 e 5% nelle donne), arancio (tra 15 e 20% negli uomini, tra 5 e 7% nelle donne), rosso (tra 20 e 30% negli uomini, tra 7 e 10% nelle donne), viola ($> 30\%$ negli uomini, $> 10\%$ nelle donne).

Conclusioni. La carta del rischio costruita con la funzione derivata da studi longitudinali raccolti attraverso il Progetto CUORE è costruita con fattori di rischio raccolti in tempi relativamente recenti, su uomini e donne, arruolati in coorti di numerosità elevata distribuite a Nord, Centro e Sud d'Italia, seguite con follow-up mediano di 10 anni per gli uomini e 5 anni per le donne, per eventi cardiovascolari maggiori, fatali e non fatali. Tale strumento è facilmente applicabile dai medici di medicina generale e dagli specialisti per un rapido e obiettivo inquadramento del rischio cardiovascolare globale.

Parole chiave: Fattori di rischio; Ictus; Infarto miocardico; Prevenzione.

Appendice

Gruppo di Ricerca del Progetto CUORE

- M. Ferrario, G. Cesana, R. Sega, P. Chiodini, S. Sarman, C. Fornari, G. Corrao, L. Bolognesi, Centro Ricerche Patologia Cronico-Degenerativa, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Monza (MI) e Università degli Studi dell'Insubria, Varese
- D. Vanuzzo, L. Pilotto, K. Mauro, M. Martini, F. Mattiussi, G. Picco, Centro per la Prevenzione Cardiovascolare, Azienda per i Servizi Socio-Sanitari 4, Medio Friuli e Agenzia Regionale della Sanità del Friuli Venezia Giulia, Udine
- S. Panico, E. Celentano, A. Mattiello, R. Galasso, M. Del Pezzo, M. Santucci de Magistris, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi "Federico II", Napoli
- S. Giampaoli, L. Palmieri, F. Dima, C. Lo Noce, A. Santaquilani, P. Caiola De Sanctis, F. Pannoza, F. Seccareccia, Centro di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Bibliografia

1. National Cholesterol Education Program Expert Panel. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Arch Intern Med 1988; 148: 36-69.

2. Study Group of the European Atherosclerosis Society. Strategies for the prevention of coronary heart disease: a policy statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 1987; 8: 77-88.
3. 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: 1434-503.
4. Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000; 21: 365-70.
5. Hense HW, Schulte H, Lowel H, Assmann G, Keil U. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany - results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J* 2003; 24: 937-45.
6. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health* 2003; 57: 634-8.
7. Giampaoli S, Panico S, Palmieri L, et al. L'identificazione degli individui ad elevato rischio coronarico nella popolazione italiana: indicazioni dall'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare. *Ital Heart J Suppl* 2001; 2: 1098-106.
8. WHO MONICA Project Principal Investigators. The World Health Organization MONICA Project (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease): a major international collaboration. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 105-14.
9. Asplund K, Tuomilehto J, Stegmayr B, Wester PO, Tunstall-Pedoe H. Diagnostic criteria and quality control of the registration of stroke events in the MONICA Project. *Acta Med Scand Suppl* 1988; 728: 26-39.
10. 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 Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105: 310-5.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Public health focus: physical activity and the prevention of coronary heart disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993; 42: 669-72.
12. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83: 356-62.
13. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-47.
14. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al, on behalf of the SCORE Project Group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular diseases in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
15. Menotti A, Puddu PE, Lanti M. The estimate of cardiovascular risk. Theory, tools and problems. *Ann Ital Med Int* 2002; 17: 81-94.
16. Marchioli R, Bomba E, Di Pasquale A, et al. La carta del rischio post-IMA: risultati dei primi 18 mesi di follow-up del GISSI-Prevenzione. *G Ital Cardiol* 1998; 28: 416-33.