

## IDENTIFICAZIONE DEI SOGGETTI A RISCHIO

# Impatto sul rischio cardiovascolare delle diverse componenti che definiscono la sindrome metabolica

Chiara Donfrancesco<sup>1</sup>, Luigi Palmieri<sup>1</sup>, Simona Giampaoli<sup>1</sup>, Diego Vanuzzo<sup>2</sup>, Lorenza Pilotto<sup>2</sup>, Salvatore Panico<sup>3</sup>, Marco M. Ferrario<sup>4</sup>, Giancarlo Cesana<sup>5</sup>, Amalia Mattiello<sup>3</sup>, Paolo Chiodini<sup>6</sup>, a nome del Gruppo di Ricerca del Progetto CUORE (vedi Appendice)

<sup>1</sup>Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma,

<sup>2</sup>Centro di Prevenzione Cardiovascolare, ASS 4 "Medio Friuli", Udine, <sup>3</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e

Sperimentale, Università degli Studi "Federico II", Napoli, <sup>4</sup>Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università

degli Studi dell'Insubria, Varese, <sup>5</sup>Centro Studi di Sanità Pubblica, Università degli Studi Milano-Bicocca, Monza (MI),

<sup>6</sup>Dipartimento di Medicina Pubblica, Clinica e Preventiva, Seconda Università degli Studi, Napoli

(G Ital Cardiol 2010; 11 (5 Suppl 3): 375-425)

© 2010 AIM Publishing Srl

Ricerca condotta nell'ambito del Progetto CUORE - Epidemiologia e Prevenzione delle Malattie Cerebro e Cardiovascolari finanziato dal Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie del Ministero della Salute e coordinato dal Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute dell'Istituto Superiore di Sanità.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Chiara Donfrancesco

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute Istituto Superiore di Sanità  
Via Giano della Bella, 34  
00162 Roma  
E-mail:  
chiara.donfrancesco@iss.it

## Introduzione

La sindrome metabolica (SM) è oggi ampiamente usata in ambito clinico per la valutazione del rischio cardiovascolare (CV) nonostante numerose pubblicazioni abbiano indicato aspetti della SM problematici nel suo utilizzo a questo scopo<sup>1-3</sup>.

Sono stati utilizzati i dati del Progetto CUORE - Epidemiologia e Prevenzione delle Malattie Cerebro e Cardiovascolari<sup>4-6</sup> per valutare:

- l'impatto sul rischio CV delle diverse combinazioni delle componenti che definiscono la SM;
- la perdita di capacità di prognosi dovuta alla non considerazione delle persone con una sola o due componenti che definiscono la SM;
- la perdita di informazione nella predizione della morbosità/mortalità CV dovuta al fatto che la colesterolemia totale (CT) e l'abitudine al fumo non vengono considerati;
- la perdita di informazione nella predizione della morbosità/mortalità CV dovuta al fatto che le cinque componenti della SM sono definite in maniera dicotomica (sì/no) anziché continua;
- la predizione del rischio CV della variabile SM (sì/no) rispetto all'utilizzo delle sue componenti considerate singolarmente;
- la predizione del rischio CV della SM rispetto a quella ottenuta attraverso il punteggio individuale del Progetto CUORE basato sui classici fattori di rischio: età, sesso, pressione arteriosa (PA) sistolica, trattamento per ipertensione, diabete, CT, colesterolemia HDL, fumo ([www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it)).

Parte di queste analisi sono già state descritte in un precedente articolo pubblicato su

*Preventive Medicine*; la rivista ne ha autorizzato la pubblicazione nella versione italiana<sup>7</sup>.

## Metodi

Il Progetto CUORE ha messo in *pool* dati standardizzati provenienti da campioni casuali di popolazioni al Nord, al Centro e al Sud d'Italia seguite longitudinalmente con durata media del follow-up di 10 anni ed identificazione e validazione del primo evento coronarico o cerebrovascolare fatale e non fatale. Queste coorti sono state ampiamente descritte in precedenti pubblicazioni<sup>4-6,8</sup> e nel sito web [www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it).

La definizione di SM utilizzata per le analisi è quella di NCEP-ATP III<sup>9</sup> che prevede la presenza di tre o più delle seguenti condizioni: condizioni di PA sistolica  $\geq 130$  mmHg o PA diastolica  $\geq 85$  mmHg o uso corrente di farmaci antipertensivi, trigliceridemia (TG)  $\geq 150$  mg/dl, glicemia  $\geq 110$  mg/dl o uso corrente di farmaci per il diabete o diagnosi pregressa di diabete, colesterolemia HDL  $< 40$  mg/dl per gli uomini e  $< 50$  mg/dl per le donne. Al fine di massimizzare la numerosità campionaria, per definire il sovrappeso/obesità è stato utilizzato l'indice di massa corporea (IMC)  $\geq 30.0$  kg/m<sup>2</sup> anziché la circonferenza della vita.

## Analisi statistica

Per le analisi sono stati utilizzati i dati relativi a 11 354 donne e 5898 uomini di età compresa tra 35 e 69 anni senza precedente evento cardiovascolare alla linea base e con valori disponibili di età, sesso, IMC, TG, PA, CT, HDL, diabete, glicemia, abitudine al fumo (sì/no), numero di sigarette/die, uso di farmaci antiipertensivi.

È stata calcolata la prevalenza alla linea base per ognuna delle 16 possibili combinazioni con tre o più componenti che definiscono la SM. Modelli di regressione degli azzardi proporzionali di Cox specifici per sesso e aggiustati per età sono stati utilizzati per stimare gli hazard ratio CV a 10 anni per tutte le persone con SM, per tutte le 16 possibili combinazioni con tre o più componenti che definiscono la SM e per le combinazioni con una e due componenti della SM. Il peso del fumo e della CT per la valutazione del rischio CV è stato valutato utilizzando modelli multivariati di Cox specifici per sesso ed aggiustati per età e SM, come anche per la valutazione di ciascuna componente della SM considerata come variabile continua.

L'impatto sul rischio CV della SM e del punteggio del Progetto CUORE è stato valutato attraverso modelli di regressione degli azzardi proporzionali di Cox specifici per sesso considerando 6 combinazioni delle componenti della SM (nessuna componente, 1 componente, 2 componenti, 3 componenti, 4 componenti e 5 componenti) e i quintili del punteggio del rischio CV del Progetto CUORE basato sui classici fattori di rischio ([www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it)). Per ogni modello è stata calcolata l'area sotto la curva ROC<sup>10</sup>.

Le analisi statistiche sono state condotte utilizzando il software SAS, versione 8.1 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA); la stima ed i confronti per le curve ROC sono state effettuate utilizzando il software Stata, versione 8.0 (Stata Corp, College Station, TX, USA).

## Risultati

La distribuzione dei fattori di rischio e le frequenze delle condizioni a rischio alla linea base sono presentati in Tabella 1 separatamente per uomini e donne.

**Tabella 1.** Caratteristiche alla linea base. Progetto CUORE, 1984-2002, età compresa tra 35-69 anni, senza precedente evento cardiovascolare alla linea base.

Variabili	Uomini (=5898)	Donne (n=11 354)
Età (anni)	50.4 ± 1.5	50.4 ± 1.5
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26.7 ± 3.6	26.7 ± 3.6
Circonferenza vita <sup>a</sup> (cm)	93.0 ± 9.6	84.3 ± 10.6
Trigliceridi (mg/dl)	152.3 ± 109.3	114.9 ± 64.4
PAS (mmHg)	137.5 ± 18.5	135.5 ± 19.0
PAD (mmHg)	86.6 ± 10.9	83.0 ± 10.6
Colesterolemia totale (mg/dl)	222.2 ± 42.4	226.8 ± 41.6
Colesterolemia HDL (mg/dl)	48.8 ± 13.3	59.7 ± 15.2
Glicemia <sup>b</sup> (mg/dl)	97.4 ± 23.9	92.2 ± 21.3
N. sigarette/die (solo fumatori)	17.4 ± 10.5	12.3 ± 8.5
Diabete (n, %)	400 (6.8)	463 (4.1)
Abitudine al fumo (n, %)	2435 (41.3)	2971 (26.2)
Trattamento antipertensivo (n, %)	564 (9.6)	1675 (14.8)

I valori sono espressi come media ± deviazione standard, salvo diversamente indicato.

Aggiustamento diretto per età – popolazione europea 1995, uomini e donne di età compresa tra 35-69 anni (l'età non è aggiustata).

IMC = indice di massa corporea; PAD = pressione arteriosa diastolica; PAS = pressione arteriosa sistolica.

<sup>a</sup>n=3195 negli uomini, n=8269 nelle donne; <sup>b</sup>n=5889 negli uomini, n=6448 nelle donne.

La prevalenza della SM è del 22% negli uomini e del 18% nelle donne. Gli uomini con SM hanno un rischio di primo evento CV in 10 anni 1.34 volte più alto rispetto agli uomini senza SM (intervallo di confidenza al 95% 1.10-1.62); nelle donne 1.75 (1.35-2.26) (Tabella 2 riga 1, Tabella 3 modello 1). Sia per gli uomini che per le donne, delle 16 possibili combinazioni di tre o più componenti che definiscono la SM, solo quattro risultano frequenti (con prevalenza ≥2.5% dell'intera coorte) assorbendo la maggior parte delle persone con SM (62% e 70% rispettivamente degli uomini e delle donne con SM) (Figura 1). Considerando sia gli uomini che le donne, il rischio delle persone con queste 4 combinazioni di SM risulta tra 1.21 e 1.70 volte maggiore rispetto alle persone senza SM (Tabella 2 righe 2, 3, 4, 12).

Negli uomini, il 36% ha solo una componente della SM ed il 27% ha due componenti; nelle donne il 36% ed il 22% rispettivamente. Per le persone con solo una o due componenti della SM il rischio di primo evento CV risulta maggiore che per le persone che non presentano alcuna componente della SM (Tabella 2 righe 20 e 21).

Sia per gli uomini che per le donne, il fumo risulta associato in maniera statisticamente significativa al rischio CV indipendentemente dalla SM; la CT solo negli uomini; in questi modelli la SM rimane significativa nelle donne, ma non negli uomini.

Nei modelli multivariati di Cox che includono la SM e le variabili che definiscono la SM considerate in maniera continua risulta, sia per gli uomini che per le donne, un'associazione significativa dell'età, della PA sistolica (associazione diretta) e della colesterolemia HDL (associazione indiretta) con il rischio CV indipendentemente dalla SM; la TG e la glicemia risultano associate solo nel modello per le donne. In questi modelli l'hazard ratio della SM risulta non significativo sia per le donne che per gli uomini (Tabella 3 modello 2).

Stratificando la coorte in sei classi a seconda del numero di componenti della SM (nessuna componente, 1 componente, 2 componenti, 3 componenti, 4 componenti e 5 componenti), l'hazard ratio per gli uomini che presentano tutte e cinque le componenti contro quelli che non ne presentano alcuna è 3.24; stratificando la coorte in cinque quintili a seconda del rischio CV di ciascuno calcolato attraverso il punteggio del Progetto CUORE, l'hazard ratio degli uomini appartenenti al quinto quintile rispetto a quelli appartenenti al primo è 9.52 (Tabella 4). Per le donne 5.76 (5 componenti della SM contro nessuna), mentre non è stato possibile calcolare l'hazard ratio per i quintili del punteggio del Progetto CUORE per scarsa numerosità di eventi nel primo quintile (Tabella 4). Le aree sotto la curva ROC risultano per gli uomini 0.71 per le cinque classi di componenti della SM e 0.74 per la stratificazione attraverso i quintili del punteggio del Progetto CUORE; per le donne rispettivamente 0.79 e 0.80 (Tabella 4).

## Discussione

Dalle analisi presentate risulta che, sia per gli uomini che per le donne, un'alta proporzione dei casi di SM è identificata da 4 delle 16 possibili combinazioni, con hazard ratio tra 1.21 e 1.70. Come atteso, in tutte e quattro le combinazioni è presente la PA, uno dei più forti ed altamente prevalenti fattori di rischio per le malattie CV.

**Tabella 2.** Relazione tra il rischio cardiovascolare e le combinazioni delle componenti della sindrome metabolica. Progetto CUORE, 1984-2002, età compresa tra 35-69 anni, senza precedente evento cardiovascolare alla linea base.

Combinazioni delle componenti della SM	Uomini (n=5898)						Donne (n=11 354)					
	N. persone	Eventi CV	Tasso di eventi CV/1000 persone <sup>a</sup>	HR	IC 95%	p	N. persone	Eventi CV	Tasso di eventi CV/1000 persone <sup>a</sup>	HR	IC 95%	p
1. Tutte le combinazioni	1286	150	105.2	1.34 <sup>b</sup>	1.10-1.62	<0.01	2027	114	48.4	1.75 <sup>b</sup>	1.35-2.26	<0.001
2. TG+HDL-C+PA	331	39	118.6	1.52 <sup>b</sup>	1.09-2.11	<0.05	359	14	32.3	1.37 <sup>b</sup>	0.79-2.39	NS
3. O+TG+PA	169	20	97.2	1.26 <sup>b</sup>	0.80-1.98	NS	350	15	48.2	1.49 <sup>b</sup>	0.87-2.55	NS
4. TG+PA+DM	158	24	112.3	1.70 <sup>b</sup>	1.12-2.57	<0.05	330	16	40.2	1.57 <sup>b</sup>	0.93-2.65	NS
5. O+PA+DM	95	9	-	-	-	-	135	7	-	-	-	-
6. O+HDL-C+PA	49	4	-	-	-	-	53	6	-	-	-	-
7. HDL-C+PA+DM	35	4	-	-	-	-	52	1	-	-	-	-
8. O+TG+HDL-C	28	0	-	-	-	-	44	6	-	-	-	-
9. TG+HDL-C+DM	11	0	-	-	-	-	14	3	-	-	-	-
10. O+TG+DM	7	1	-	-	-	-	6	0	-	-	-	-
11. O+HDL-C+DM	4	0	-	-	-	-	0	0	-	-	-	-
12. O+TG+HDL-C+PA	145	13	85.7	1.21 <sup>b</sup>	0.69-2.11	NS	383	17	35.5	1.22 <sup>b</sup>	0.73-2.04	NS
13. O+TG+PA+DM	83	12	106.5	1.43 <sup>b</sup>	0.80-2.55	NS	66	5	-	-	-	-
14. TG+HDL-C+PA+DM	81	10	98.5	1.19 <sup>b</sup>	0.63-2.23	NS	57	5	-	-	-	-
15. O+HDL-C+PA+DM	10	1	-	-	-	-	52	7	-	-	-	-
16. O+TG+HDL-C+DM	7	0	-	-	-	-	9	0	-	-	-	-
17. O+TG+HDL-C+PA+DM	73	13	141.7	2.07 <sup>b</sup>	1.18-3.61	<0.05	117	12	73.1	2.45 <sup>b</sup>	1.35-4.46	<0.01
18. Senza SM	4612	354	78.7	1.00	-	-	9327	138	19.1	1.00	-	-
19. Nessuna componente della SM	879	30	43.8	1.00	-	-	2762	13	12.7	1.00	-	-
20. Una componente della SM	2142	174	77.9	1.53 <sup>c</sup>	1.03-2.27	<0.05	4028	56	16.5	1.45 <sup>c</sup>	0.78-2.71	NS
21. Due componenti della SM	1591	150	91.6	1.91 <sup>c</sup>	1.28-2.86	<0.01	2537	69	26.8	2.34 <sup>c</sup>	1.24-4.39	<0.001

Tutti i modelli sono aggiustati per coorte.

CV = cardiovascolare; HR = hazard ratio; IC = intervallo di confidenza; SM = sindrome metabolica.

DM = diabete mellito: glicemia  $\geq 110$  mg/dl o uso corrente di farmaci per il diabete o diagnosi pregressa di diabete; HDL-C = colesterolemia HDL:  $< 40$  mg/dl per gli uomini e  $< 50$  mg/dl per le donne; O = indice di massa corporea:  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. PA = pressione arteriosa: sistolica  $\geq 130$  mmHg o diastolica  $\geq 85$  mmHg; TG = trigliceridemia:  $\geq 150$  mg/dl.

<sup>a</sup>aggiustamento diretto per età - popolazione europea 1995, uomini e donne di età compresa tra 35-69 anni; <sup>b</sup>gruppo di riferimento: persone senza SM; <sup>c</sup>gruppo di riferimento: persone senza alcuna delle 5 componenti della SM; - = n. persone e n. eventi troppo basso per effettuare le stime.

**Tabella 3.** Modelli degli azzardi proporzionali di Cox per valutare la relazione tra il rischio cardiovascolare, la sindrome metabolica e le sue componenti considerate come variabili continue. Progetto CUORE, 1984-2002, età compresa tra 35-69 anni, senza precedente evento cardiovascolare alla linea base.

	Modello 1				Modello 2			
	Coeff.	HR <sup>a</sup>	IC 95% <sup>a</sup>	p	Coeff.	HR <sup>a</sup>	IC 95% <sup>a</sup>	p
<i>Uomini</i>								
Età (anni)	0.087	2.24	2.02-2.48	<0.001	0.073	1.96	1.76-2.19	<0.001
Sindrome metabolica (si/no)	0.290	1.34	1.10-1.62	<0.01	0.044	1.05	0.81-1.35	NS
PAS (mmHg)					0.016	1.40	1.28-1.52	<0.001
Colesterolemia HDL (mg/dl)					-0.013	1.20	1.08-1.34	<0.001
Trigliceridemia (mg/dl)					0.000	0.95	0.85-1.05	NS
IMC (kg/m <sup>2</sup> )					-0.015	0.94	0.86-1.04	NS
Glicemia (mg/dl)					0.003	1.07	0.99-1.15	NS
<i>Donne</i>								
Età (anni)	0.102	2.36	2.04-2.72	<0.001	0.091	2.14	1.82-2.53	<0.001
Sindrome metabolica (si/no)	0.557	1.75	1.35-2.26	<0.001	0.114	1.12	0.77-1.63	NS
PAS (mmHg)					0.015	1.38	1.22-1.57	<0.001
Colesterolemia HDL (mg/dl)					-0.011	1.18	0.97-1.44	NS
Trigliceridemia (mg/dl)					0.002	1.15	1.04-1.28	<0.01
IMC (kg/m <sup>2</sup> )					-0.046	0.80	0.60-0.93	<0.01
Glicemia (mg/dl)					0.007	1.18	1.08-1.29	<0.001

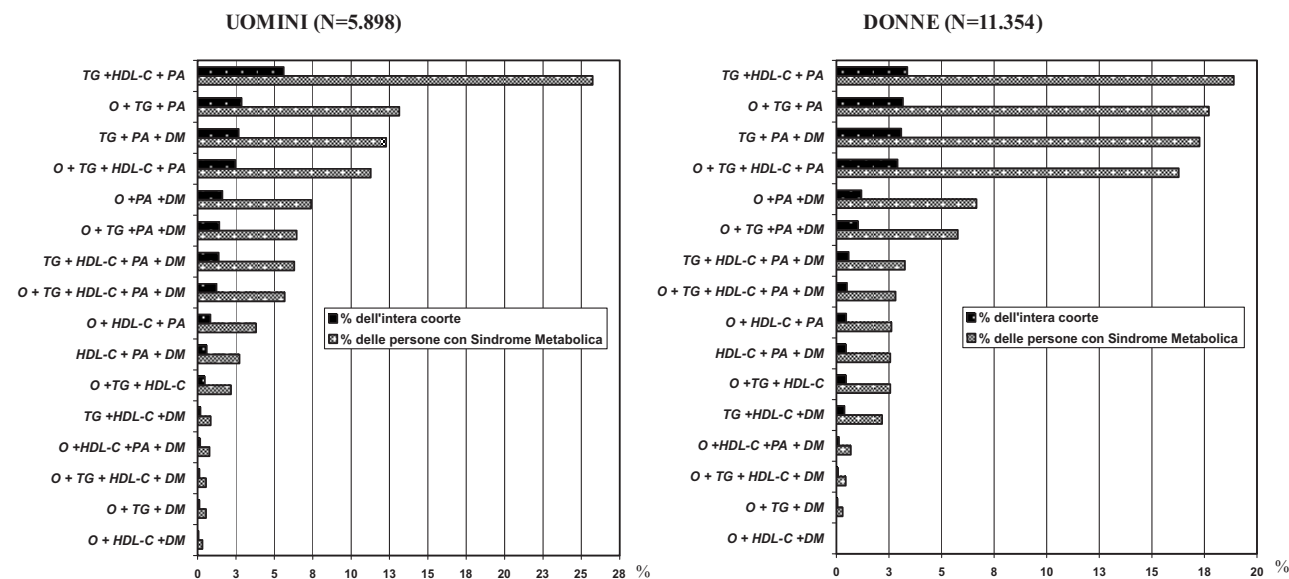
Tutti i modelli sono aggiustati per coorte.

HR = hazard ratio; IC = intervallo di confidenza; IMC = indice di massa corporea; PAS = pressione arteriosa sistolica; SM = sindrome metabolica.

<sup>a</sup>HR calcolati considerando 1 deviazione standard in più (1 deviazione standard in meno per la colesterolemia HDL):

Deviazione standard uomini: età 9.3 anni; PAS 20.6 mmHg; colesterolemia HDL 13.6 mg/dl; trigliceridemia 108.3 mg/dl; IMC 3.7 kg/m<sup>2</sup>; glicemia 24.7 mg/dl.

Deviazione standard donne: età 8.4 anni; PAS 21.9 mmHg; colesterolemia HDL 15.2 mg/dl; trigliceridemia 66.6 mg/dl; IMC 4.8 kg/m<sup>2</sup>; glicemia 22.7 mg/dl.



Definizione delle componenti della Sindrome Metabolica:  
 PA: PA sistolica  $\geq 130$  mmHg o diastolica  $\geq 85$  mmHg o uso corrente di farmaci antipertensivi;  
 TG: trigliceridemia  $\geq 150$  mg/dl;  
 DM: glicemia  $\geq 110$  mg/dl o uso corrente di farmaci per il diabete o diagnosi progressa di diabete;  
 HDL-C: colesterolemia HDL  $< 40$  mg/dl per gli uomini e  $< 50$  mg/dl per le donne;  
 O: Indice di Massa Corporea  $\geq 30.0$  kg/m<sup>2</sup>.

**Figura 1.** Prevalenza delle 16 possibili combinazioni di tre o più componenti che definiscono la sindrome metabolica. Progetto CUORE, 1984-2002, età compresa tra 35-69 anni, senza precedente evento cardiovascolare alla linea base.

Attraverso le analisi dei modelli di Cox aggiustati solo per età è stata riscontrata una significativa relazione tra SM e rischio CV a 10 anni. Questa relazione risulta più forte nelle donne che negli uomini (hazard ratio 1.75 e 1.34). La significativa relazione tra SM e rischio CV è stata rilevata sia negli uomini che nelle donne anche da altri 13 studi longitudinali basati su popolazione che hanno usato la definizione NCEP-ATP III per la SM<sup>11-23</sup>.

Dalle analisi effettuate risulta chiara la perdita di informazione nella valutazione del rischio CV dovuta all'assenza di fattori di rischio quali il fumo e la CT nella definizione della SM. Nei modelli di Cox infatti sia il fumo che la CT risultano associati al rischio CV indipendentemente dalla presenza nel modello della SM.

La perdita di informazione nella valutazione del rischio CV dovuta alla dicotomizzazione (sì/no) delle variabili che definiscono la SM è evidente nel modello di Cox dove la SM ha come covariate le sue componenti considerate in modalità continua (Tabella 2, modello 2). Qui infatti la PA sistolica e la colesterolemia HDL risultano significative sia negli uomini che nelle donne (la glicemia e la TG nelle sole donne) nonostante la presenza della SM nel modello. Inoltre in questo modello, la SM risulta non significativa, indicando che la capacità predittiva della SM (sì/no) non risulta maggiore della somma delle sue componenti. Analisi simili in altri studi epidemiologici presentano risultati analoghi<sup>14,16</sup>.

Un'ulteriore perdita di informazione nella valutazione del rischio CV è dovuta alla non considerazione delle persone con solo una o due componenti che definiscono la SM. Queste infatti nelle analisi effettuate sui dati del Progetto CUORE, come in altri studi<sup>14,19</sup>, risultano comunque avere un rischio CV aumentato rispetto alle persone senza componenti della SM.

Stratificando le coorti del Progetto CUORE attraverso combinazioni delle componenti della SM (nessuna componente, 1 componente, 2 componenti, 3 componenti, 4 componenti e 5 componenti) e i quintili del rischio CV calcolato attraverso il punteggio del Progetto CUORE, quest'ultimo risulta avere un potere discriminante e predittivo maggiore per la valutazione del rischio CV a 10 anni. Questi risultati concordano con quelli di altri studi, come il San Antonio, l'Atherosclerosis Risk in Communities e il British Women's Heart and Health che riportano analisi sulla relazione tra SM e rischio coronarico calcolato attraverso il punteggio di rischio del Framingham<sup>13,14,20</sup> concludendo che l'utilizzo della SM piuttosto che il punteggio di rischio del Framingham non porta vantaggio per la valutazione del rischio coronarico. Queste conclusioni sono dovute in parte alle sopra citate perdite di informazione nella valutazione del rischio CV dovute alla non inclusione nella SM della CT e del fumo (entrambi presenti sia nel punteggio CUORE che in quello Framingham), alla considerazione dicotomica delle variabili nella SM anziché continua come nei punteggi CUORE e Framingham, all'esclusione delle persone con una sola o due componenti da quelle considerate come ad aumentato rischio CV e alla considerazione che la SM intesa come dicotomica (presenza o assenza di sindrome) non risulta avere un ruolo predittivo superiore alla somma delle componenti che la definiscono.

Le valutazioni qui presentate pongono l'attenzione sulle importanti limitazioni che la SM presenta nella valutazione del rischio CV, suggerendo che l'uso della SM nella pratica clinica per la valutazione del rischio CV necessita di una riconsiderazione anche alla luce della disponibilità di altri strumenti che presentano in questo senso diversi vantaggi rispetto all'utilizzo della SM.

**Tabella 4.** Modelli degli azzardi proporzionali di Cox per la valutazione della relazione tra rischio cardiovascolare e la stratificazione della sindrome metabolica e del punteggio del rischio del Progetto CUORE. Progetto CUORE, 1984-2002, età compresa tra 35-69 anni, senza precedente evento cardiovascolare alla linea base.

	N. persone	% dell'intera coorte	Eventi CV	Tasso di eventi CV/100 persone	IC 95%	Area sotto la curva ROC	IC 95%	
<b>Uomini (n=5898)</b>								
A. N. componenti della SM						0.71	0.70-0.74	
0	879	14.9	30	4.4	3.2-6.1			
1	2142	36.3	174	7.8	6.7-9.1			
2	1591	27.0	150	9.2	7.8-10.8			
3	887	15.0	101	10.4	8.4-12.7			
4	326	5.5	36	9.3	6.2-25.2			
5	73	1.2	13	14.2				
Rapporto tra rischio CV – 5 componenti/nessuna (IC 95%)	3.23 (1.37-6.30)							
B. Quintili del punteggio del Progetto CUORE						0.74	0.72-0.77	
1	1179	20.0	20	1.3	0.8-2.2			
2	1180	20.0	40	3.1	2.1-4.2			
3	1181	20.0	66	10.7	8.9-12.7			
4	1178	20.0	118	8.3	6.7-10.0			
5	1180	20.0	260	12.6	10.6-14.7			
Rapporto tra rischio CV – Q5/Q1 (IC 95%)	9.69 (5.50-16.60)							
p del test per la differenza tra aree sotto la curva ROC del modello A e B							<0.0001	
<b>Donne (n=11 354)</b>								
A. N. componenti della SM						0.79	0.76-0.82	
0	2762	24.3	13	1.3	0.9-1.8			
1	4028	35.5	56	1.7	1.3-2.1			
2	2537	22.3	69	2.7	2.1-3.4			
3	1343	11.8	68	4.7	3.6-6.0			
4	567	5.0	34	4.3	2.7-6.3			
5	117	1.0	12	7.3	3.5-14.6			
Rapporto tra rischio CV – 5 componenti/nessuna (IC 95%)	5.62 (2.57-12.9)							
B. Quintili del punteggio del Progetto CUORE						0.80	0.78-0.82	
1	2270	20.0	3	–	–			
2	2274	20.0	13	0.7	0.4-1.1			
3	2268	20.0	22	2.2	1.6-2.9			
4	2272	20.0	53	5.7	4.8-6.7			
5	2270	20.0	161	6.0	5.1-7.1			
Rapporto tra rischio CV – Q5/Q1 (IC 95%)	–							
p del test per la differenza tra aree sotto la curva ROC del modello A e B							0.15	

Aggiustamento diretto per età – popolazione europea 1995, uomini e donne di età compresa tra 35-69 anni.

CV = cardiovascolare; HR = hazard ratio; IC = intervallo di confidenza; SM = sindrome metabolica.

IC basati sulla distribuzione normale asintotica.

– = n. persone e n. eventi troppo basso per effettuare le stime.

Definizione delle componenti della SM: pressione arteriosa sistolica  $\geq 130$  mmHg o diastolica  $\geq 85$  mmHg o uso corrente di farmaci antipertensivi; tri-gliceridemia  $\geq 150$  mg/dl; glicemia  $\geq 110$  mg/dl o uso corrente di farmaci per il diabete o diagnosi pregressa di diabete; colesterolemia HDL  $< 40$  mg/dl per gli uomini e  $< 50$  mg/dl per le donne; indice di massa corporea  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

## Appendice

### Gruppo di Ricerca del Progetto CUORE

S. Giampaoli, L. Palmieri, F. Dima, C. Lo Noce, C. Donfrancesco, P. Caiola De Sanctis, F. Pannozzo, P. Ciccarelli, A.M. Giannelli  
Istituto Superiore di Sanità, Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Roma

G. Cesana, R. Segà, S. Sarman, C. Fornari, G. Corrao, L. Bolognesi  
Centro Studi di Sanità Pubblica, Università degli Studi Milano-Bicocca, Monza (MI)

M.M. Ferrario  
Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università degli Studi dell'Insubria, Varese

D. Vanuzzo, L. Pilotto, R. Mirolo, F. Picco, G. Brianti, S. Gigante, F. Mattiussi, G. Picco, I. Russo, M. Martini, E. Zanin  
Centro di Prevenzione Cardiovascolare, ASS 4 "Medio Friuli", Udine

S. Panico, E. Celentano, A. Mattiello, R. Galasso, M. Del Pezzo, M. Santucci de Magistris, P. Chiodini  
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi "Federico II", Napoli

## Bibliografia

1. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2289-304.
2. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005; 28: 1769-78.
3. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 403-14.
4. Ferrario M, Chiodini P, Chambless LE, et al, for the CUORE Project Research Group. Prediction of coronary events in a low incidence population. Assessing accuracy of the CUORE Cohort Study prediction equation. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 413-21.
5. 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.
6. 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.
7. Giampaoli S, Stamler J, Donfrancesco C, et al, for the Progetto CUORE Research Group. The metabolic syndrome: a critical appraisal based on the CUORE epidemiologic study. *Prev Med* 2009; 48: 525-31.
8. MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. World's largest study of heart disease, stroke, risk factors, and population trends 1979-2002. Prepared by Tunstall-Pedoe H, Kuusasmaa K, Tolonen H, Davidson M, Mendis S, with 64 other contributors for the WHO MONICA Project. Tunstall-Pedoe H, ed. Geneva: World Health Organization, 2003.
9. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
10. Campbell G. Advances in statistical methodology for the evaluation of diagnostic and laboratory tests. *Stat Med* 1994; 13: 499-508.
11. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 385-90.
12. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham risk score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2644-50.
13. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Does the new International Diabetes Federation definition of the metabolic syndrome predict CHD any more strongly than older definitions? Findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia* 2005; 49: 41-8.
14. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. Carotid atherosclerosis and coronary heart disease in the metabolic syndrome: Prospective data from the Bruneck study. *Diabetes Care* 2003; 26: 1251-7.
15. Scuteri A, Najjar SS, Morrell CH, Lakatta EG. The metabolic syndrome in older individuals: prevalence and prediction of cardiovascular events: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 882-7.
16. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112: 3066-72.
17. Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Metabolic syndrome, low-density lipoprotein cholesterol, and risk of cardiovascular disease: a population-based study. *Atherosclerosis* 2006; 189: 369-74.
18. Malik S, Wong ND, Franklin SS, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004; 110: 1245-50.
19. Stern MP, Williams K, González-Villapando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2004; 27: 2676-81.
20. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 1251-7.
21. Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, Jain AK, Henderson J, Lu W. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 861-7.
22. Onat A, Ceyhan K, Basar O, Erer B, Toprak S, Sansoy V. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels - a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis* 2002; 165: 285-92.
23. Noto D, Barbagallo CM, Cefalù AB, et al. The metabolic syndrome predicts cardiovascular events in subjects with normal fasting glucose: results of a 15 years follow-up in a Mediterranean population. *Atherosclerosis* 2008; 197: 147-53.