

Rischio cardiovascolare e rischio cardiometabolico: una valutazione epidemiologica

Diego Vanuzzo¹, Lorenza Pilotto¹, Renata Mirolo¹, Salvatore Pirelli²

¹Centro di Prevenzione Cardiovascolare, ASS4 e Agenzia Regionale della Sanità del Friuli-Venezia Giulia, Udine,

²U.O. di Cardiologia, Azienda Ospedaliera Istituti Ospitalieri, Cremona

Key words:

Cardiometabolic prevention;
Cardiometabolic risk;
Cardiovascular risk.

On the basis of a critical literature review, this article deals with the concepts of global cardiovascular risk and cardiometabolic risk, pointing out their links but also their unresolved issues and discussing their usefulness in clinical practice.

The global cardiovascular risk is the probability of suffering from a coronary event or stroke in a given period of time and in this sense it is an absolute risk, generally reported as percentage at 10 years. Usually risk functions are used, derived from longitudinal studies of healthy people at baseline. They consider some factors that are coherently linked with events in population analyses: among these there are some metabolic factors (total cholesterol, HDL cholesterol, fasting blood glucose), some biological factors (blood pressure) and some lifestyle factors (tobacco smoking), all modifiable beyond those non-modifiable like age and gender. The chosen factors must be independent at multivariate analysis, simple and standardized to measure, and contribute to significantly increase the risk-function predictivity. To be reliable, these risk functions must be derived from the same population where they will be later administered. For this reason the Italian Progetto CUORE, in the longitudinal study section, built a database of risk factors from longitudinal comparable studies started between the mid '80s and '90s and followed up the participants for cardiovascular mortality and morbidity to estimate the Italian global cardiovascular risk (first coronary or cerebrovascular event) for men and women. Two tools have been produced, the risk charts and a score software (see www.cuore.iss.it).

The ongoing epidemics of obesity and diabetes and the fact that diabetes is associated with classical risk factors like hypertension and dyslipidemia induced the American Diabetes Association and the American Heart Association to launch a "call to action" to prevent both cardiovascular disease and diabetes. In this paper, as cardiometabolic risk factors were considered those "closely related to diabetes and cardiovascular disease: fasting/postprandial hyperglycemia, overweight/obesity, elevated systolic and diastolic blood pressure, and dyslipidemia". The association among the cardiometabolic risk factors has been known for a long time, and much of their etiology has been ascribed to insulin resistance. Also, the fact that these "metabolic" abnormalities can cluster in many individuals gave rise to the term "metabolic syndrome", a construct embraced by many organizations but questioned by other authors. From an epidemiological point of view the metabolic syndrome seems to increase modestly the cardiovascular risk, whereas in non-diabetic individuals it predicts diabetes much more efficiently.

Many studies have compared the performance of the classical cardiovascular evaluation tools (the Framingham risk score, the SCORE charts, the Progetto CUORE score) and metabolic syndrome in cardiovascular disease prediction. Usually in people at high risk the presence of the metabolic syndrome does not improve the risk, whereas in people at lower risk its presence increases significantly the chances of cardiovascular disease. Many studies have shown that positive lifestyle interventions markedly reduce the rate of progression of type 2 diabetes. Also some drugs were tested for diabetes prevention, usually in people with impaired glucose tolerance. Oral diabetes drugs considered together (acarbose, metformin, flumamine, glipizide, phenformin) were less effective than lifestyle interventions, with different results among the drugs; the antiobesity drug orlistat gave similar results to lifestyle interventions.

In Italy an appropriate approach to cardiovascular disease and diabetes prevention may be that of first evaluating the global cardiovascular risk using the charts or the score software of the Progetto CUORE, because high-risk subjects ($\geq 20\%$) must be treated aggressively independently of the presence of the metabolic syndrome; as a second step the metabolic syndrome may be sought, because it increases the risk; finally some attention should be paid to non-diabetic hyperglycemic individuals.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (Suppl 1-4): 6S-17S)

© 2008 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Diego Vanuzzo
Centro di Prevenzione
Cardiovascolare
ASS4
Piazzale S. Maria
della Misericordia, 15
33100 Udine
E-mail: diego.vanuzzo@sanita.fvg.it

Il sogno di ogni medico è quello di poter stimare il rischio cardiovascolare individuale nella specifica persona che si affida alla sua competenza e alle sue cure, sia essa ancora esente da manifestazioni cliniche della malattia (prevenzione primaria) o so-

pravvissuta ad un evento morboso cardiovascolare aterosclerotico (prevenzione secondaria). Tralasciando le implicazioni etiche e filosofiche che tale scenario indurrebbe, è certo che le attività preventive potrebbero essere personalizzate in maniera otti-

male, razionalizzando anche l'uso delle risorse e degli investimenti di salute. Purtroppo siamo ancora ben lontani dalla stima del rischio cardiovascolare individuale e non ci discostiamo molto dal concetto espresso per la prima volta oltre 50 anni fa dallo studio di Framingham¹, e cioè dalla possibilità di conoscere il numero di persone che, in una comunità definita e in un certo numero di anni, andranno incontro ad un evento clinico in base a caratteristiche individuali o ambientali rilevate all'inizio dell'osservazione – definite fattori di rischio; tale stima offre previsioni molto buone per la popolazione in cui vive la comunità definita, ma non è in grado di predire con precisione il destino del singolo, bensì di 100 o 1000 persone con caratteristiche simili.

Per partire da un contesto operativo le linee guida attuali, esemplificate da quelle della Task Force europea sulla prevenzione cardiovascolare nella pratica clinica del 2007², evidenziano come criterio per l'azione preventiva sia il concetto di rischio cardiovascolare globale, sia la scala delle priorità per applicarlo.

Il rischio cardiovascolare globale è inteso come probabilità di subire un evento coronarico o cerebrovascolare in un certo periodo di tempo e in questo senso è un *rischio assoluto*, generalmente espresso in percentuale per 10 anni; esso si differenzia dal *rischio relativo* perché questo mette in rapporto due rischi assoluti, ad esempio, considerando la mortalità per cardiopatia ischemica, il rischio di soggetti con colesterolemia 240 mg/dl con quello di soggetti con colesterolemia 200 mg/dl provenienti dalla stessa popolazione osservata per lo stesso periodo di tempo, ed è espresso generalmente in unità. La Figura 1, tratta dallo studio Seven Countries³, illustra bene il concetto: il rischio assoluto è espresso in percentuale per 25 anni e, come si può notare, esso è diverso per le differenti popolazioni e, a parità di livello di colesterolo, è superiore negli Stati Uniti rispetto all'Europa meridionale (che comprende l'Italia); per converso il rischio relativo di soggetti con co-

lesterolo 240 mg/dl rispetto a soggetti con colesterolo 200 mg/dl è lo stesso, 1.18 sia negli Stati Uniti che in Europa meridionale. Il rischio coronarico globale è un indicatore che compendia la sinergia e le interazioni potenzianti dei principali fattori di rischio coronarico: età, sesso, livello di colesterolemia e pressione arteriosa, fumo di sigaretta.

Rischio cardiovascolare globale assoluto come strumento di prevenzione

Come abbiamo sottolineato l'identificazione delle persone a rischio elevato di malattie cardiovascolari aterosclerotiche, in particolare infarto miocardico acuto e ictus cerebrale, 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 si fondavano sul trattamento del singolo fattore di rischio; a rischio aumentato erano considerati, ad esempio, gli individui con valori elevati di pressione arteriosa o di colesterolemia^{4,5}. Successivamente maggiori ricerche osservative e studi clinici controllati hanno focalizzato l'attenzione sul valore di rischio globale assoluto, indicatore dell'incidenza di malattia, prevedibile sulla base di livelli noti dei principali fattori di rischio; è stata così abbandonata l'idea di identificare gli individui a rischio solamente sulla base del livello del singolo fattore⁶. Per identificare gli individui che hanno un'alta probabilità di essere colpiti da infarto o ictus, e quindi per valutare il loro rischio globale assoluto, si utilizzano funzioni di rischio derivanti 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

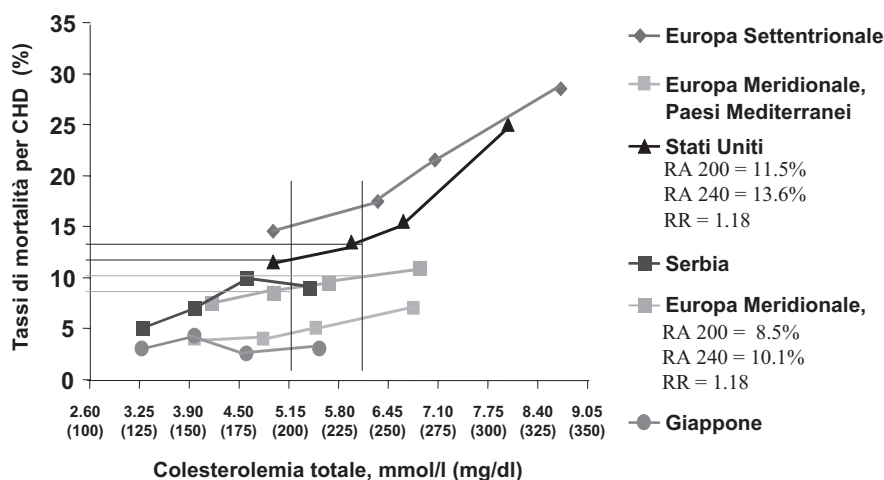


Figura 1. Il colesterolo come fattore di rischio per la cardiopatia ischemica. Correlazione tra colesterolemia totale e mortalità per cardiopatia ischemica (CHD) nello studio Seven Countries³ di 25 anni su 12 467 uomini dell'Europa, Stati Uniti e Giappone. RA = rischio assoluto; RR = rischio relativo.

che le ha generate e degli individui a cui vengono applicate. Prima di entrare in dettaglio su questi aspetti fondamentali ed utili per la pratica clinica quotidiana, ci sembra corretto approfondire il concetto di “fattori di rischio”.

Fattori di rischio

Nel caso della malattia cardiovascolare, 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, glicemia a digiuno), biologici (pressione arteriosa) o legati allo stile di vita (fumo di sigaretta), oltre all'età e al sesso. Altri fattori sono stati rinvenuti come importanti nel definire il rischio cardiovascolare, anche se vengono utilizzati nelle funzioni di rischio meno frequentemente, ad esempio la familiarità precoce per malattie cardiovascolari, l'indice di massa corporea, la sedentarietà, l'assetto genetico^{7,8}. Due sono i motivi che non permettono a tutt'oggi di utilizzarli: l'interazione fra i vari fattori associati al rischio cardiovascolare, l'impossibilità di avere dati standardizzati alla linea di base e osservazioni prolungate nel tempo. Prima di discutere di uno schema utile di classificazione dei fattori di rischio, tenendo conto comunque della necessità di considerarli insieme nella valutazione del rischio cardiovascolare globale, ci sembra corretto chiarire come si è arrivati a definire i fattori di rischio stessi ed a valutarne le caratteristiche per poter identificare quelli più predittivi, ma modificabili e relativamente semplici da misurare nella pratica clinica quotidiana.

Il concetto di “fattore di rischio cardiovascolare” deriva direttamente da quello di “fattore di rischio coronarico”, evolutosi dagli studi epidemiologici negli anni '50 che correlavano le caratteristiche personali dei partecipanti alla successiva incidenza di cardiopatia coronarica⁹. La differenza tra rischio coronarico e rischio cardiovascolare deriva semplicemente dagli eventi “incidenti” considerati: nel primo caso riguarda solo la patologia coronarica, nel secondo oltre a questa sono considerate le patologie arteriose di altri distretti, in genere gli accidenti cerebrovascolari. In questa prima accezione i fattori di rischio sono definiti dalla loro associazione epidemiologica con i futuri eventi e pertanto possono essere direttamente causali, manifestazioni secondarie di anomalie metaboliche più complesse o segni iniziali della malattia. Da un punto di vista epidemiologico il rischio può essere espresso in vari termini, come abbiamo visto:

- rischio assoluto: corrisponde al tasso di manifestazione della malattia, per esempio l'incidenza;
- rischio relativo: corrisponde al rapporto tra l'incidenza di malattia negli esposti al fattore di rischio al numeratore e l'incidenza di malattia nei non esposti, al denominatore: generalmente il denominatore viene ri-

portato a 1; in caso di studi prospettici si calcola il vero e proprio rapporto di rischio, in caso di studi retrospettivi esso viene stimato dall'odds ratio = rapporto di probabilità.

Oltre ad essi, si possono considerare:

- rischio attribuibile: è dato dalla differenza tra l'incidenza negli esposti e l'incidenza nei non esposti;
- rischio attribuibile di popolazione: si calcola ponendo al numeratore la differenza tra l'incidenza nell'intera popolazione (esposti + non esposti) e l'incidenza nei non esposti, e al denominatore l'incidenza nell'intera popolazione; concettualmente corrisponde alla proporzione di riduzione dell'incidenza nell'intera popolazione se l'esposizione al fattore di rischio venisse eliminata¹⁰ e quindi per converso alla proporzione di malattia “attribuita” al fattore di rischio.

Questa chiarificazione è importante perché un elevato rischio relativo può avere uno scarso significato se il rischio assoluto, per esempio l'incidenza, è molto basso e se la frequenza del fattore di rischio è così rara da rendere il rischio attribuibile di popolazione trascurabile⁹.

I fattori di rischio non sono stati studiati solo negli individui ma anche in popolazioni, assumendo queste come unità di analisi in uno studio definito “ecologico”. Un esempio sovente citato di questo tipo di valutazione è la correlazione tra percentuale media di calorie da grassi saturi nella dieta e, rispettivamente, mortalità e incidenza coronarica medie nelle 15 coorti del Seven Countries Study¹¹, che è risultata significativa, nel primo caso con una r di 0.84, nel secondo con una r di 0.73.

Dopo queste precisazioni si può proporre la seguente definizione: “i fattori di rischio coronarico sono quelle caratteristiche individuali o collettive che, se misurate in soggetti esenti dalle manifestazioni cliniche della malattia, permettono di identificare coloro il cui rischio di ammalarsi, entro un certo numero di anni, è superiore alla media dei componenti la popolazione cui appartengono oppure di graduare il rischio in soggetti appartenenti alla stessa popolazione”¹².

Da un punto di vista tecnico l'individuazione dei fattori di rischio avviene in quattro fasi¹²:

- la messa a punto di metodi validi, ripetibili e standardizzati per la misura dei fattori e degli eventi morbosi;
- la misura dei sospetti fattori in uno studio longitudinale di dimensioni e durata stimate efficaci per valutare statisticamente il loro effetto;
- l'analisi univariata, procedimento per studiare la relazione tra un singolo fattore e la comparsa della malattia, senza tener conto di altri possibili fattori;
- l'analisi multivariata, procedimento matematico-statistico che consente di considerare contemporaneamente più fattori in relazione alla comparsa della malattia, in modo da calcolare per ogni fattore il suo contributo specifico al prodursi della malattia e la sua capacità di predirla in modo *indipendente* dal variare di altri fattori.

La ricerca epidemiologica negli ultimi 50 anni ha esplorato oltre 300 fattori di rischio coronarico, ma ben pochi sono stati quelli che hanno retto ad un' esplorazione adeguata del loro potenziale predittivo, causale od operativo in termini di prevenzione. I criteri per verificare un' associazione causale tra il fattore di rischio e la malattia sono i seguenti¹⁰:

1. consistenza: gli stessi risultati devono venire replicati in studi sviluppati in diversi contesti e con diversi metodi;
2. forza dell' associazione: definita da misure di rischio valutate con appropriati test statistici;
3. specificità: si ha quando una singola causa presunta produce un effetto specifico;
4. relazione dose-risposta: un aumentato livello di esposizione (nel tempo e nella quantità) incrementa proporzionalmente il rischio;
5. relazione temporale: l' esposizione precede sempre la malattia. Questo è l' unico criterio assolutamente necessario;
6. plausibilità biologica: l' associazione è in accordo con la comprensione aggiornata dei processi fisiopatologici della malattia;
7. coerenza: l' associazione dovrebbe essere compatibile con le teorie e le conoscenze esistenti;
8. valutazione sperimentale: la malattia può essere prevenuta o migliorata controllando sperimentalmente il fattore di rischio.

Tra i fattori di rischio coronarico, alcuni sono definiti "epidemiogeni"¹² per indicare quelle caratteristiche che per importanza, diffusione e rilevanza a livello di intere popolazioni ed universalità predittiva, rappresentano le condizioni indispensabili perché si realizzi una situazione epidemica della malattia e pertanto sono in grado di spiegare le differenze di incidenza tra popolazioni diverse. Sino ad ora sono stati chiaramente identificati come epidemiogeni la dieta "ricca", i conseguenti elevati livelli medi di colesterolemia totale e LDL e la pressione arteriosa. Per dieta ricca si intende un' alimentazione abbondante in calorie e grassi, specialmente grassi saturi e colesterolo, alcool, sale e zuccheri semplici e povera di fibre alimentari.

A livello individuale, le caratteristiche che hanno dimostrato di avere un valore universale ed un potere predittivo statisticamente significativo sono: sesso, età, colesterolemia totale, colesterolemia LDL, cole-

sterolemia HDL (protettiva), pressione arteriosa, fumo, glicemia e diabete, peso corporeo, attività fisica (protettivo), trigliceridi nel siero, spessore delle pliche cutanee, capacità vitale (protettivo), familiarità. Molti di questi fattori sono di tipo quantitativo continui (ad esempio colesterolemia, pressione arteriosa) e per essi non esistono valori normali, né livelli critici al di sopra dei quali vi sia la certezza di ammalare: il rischio esiste a tutti i livelli e presenta un andamento crescente¹²; operativamente però varie agenzie scientifiche pongono dei livelli soglia arbitrari oltre i quali è ragionevolmente dimostrato un eccesso di rischio che richiede provvedimenti appropriati. La ricerca epidemiologica ha inoltre dimostrato che l' associazione di più fattori di rischio nello stesso individuo determina un aumento moltiplicativo più che additivo del rischio coronarico globale. Con queste premesse si comprende la scelta iniziale del Gruppo di Lavoro delle tre Società Europee di Cardiologia, dell' Aterosclerosi e dell' Ipertensione Arteriosa di classificare i fattori di rischio coronarico/cardiovascolare nella Tabella 1¹³, scelta poi confermata anche nella seconda⁶ e terza¹⁴ edizione delle linee guida europee.

La scelta dei fattori di rischio per il calcolo del rischio coronarico o cardiovascolare globale

Dopo la sintetica descrizione dei fattori di rischio cardiovascolare legati allo stile di vita e alle caratteristiche personali modificabili, riportata nella Tabella 1, è importante capire come mai solo alcuni di essi sono generalmente scelti dagli epidemiologi e dagli estensori delle linee guida per costruire gli strumenti di calcolo del rischio coronarico o cardiovascolare assoluto. I fattori prescelti devono avere le seguenti caratteristiche:

- essere indipendenti all' analisi multivariata;
- essere semplici da misurare e standardizzabili;
- contribuire ad aumentare significativamente e sostanzialmente la predittività delle funzioni di rischio.

Il primo è un aspetto statistico importante, descritto nei primi paragrafi di questo lavoro, e la sua valenza biologica è intuitiva. Il secondo è facilmente comprensibile se si comprende come, in una visione di sanità

Tabella 1. Classificazione dei fattori di rischio coronarico e cardiovascolare nelle prime edizioni delle linee guida europee^{6,13,14}.

Stili di vita	Esami del sangue o caratteristiche fisiologiche (modificabili)	Caratteristiche personali (non modificabili)
Alimentazione ricca di grassi saturi, colesterolo e calorie	Elevato colesterolo totale e LDL nel sangue	Età
Fumo di tabacco	Elevata pressione arteriosa	Storia familiare di infarto cardiaco o ictus cerebrale in età media (<55 anni negli uomini e <65 anni nelle donne)
Eccessivo consumo di alcool	Basso colesterolo HDL	
Sedentarietà	Elevati trigliceridi nel sangue	Storia personale di malattia coronarica o aterosclerotica
	Iperglicemia/diabete	
	Obesità	
	Fattori trombogenici	

pubblica, gli strumenti di predizione del rischio debbano essere applicabili a tutti gli adulti e pertanto praticabili, a costi ragionevoli, a livello dell'assistenza sanitaria primaria, che comprende anche l'ambulatorio del medico di medicina generale. Il terzo aspetto è un po' più complesso e merita un approfondimento: piuttosto che addentrarci in particolari epidemiologici e matematico-statistici, preferiamo presentare l'esperienza che ha condotto agli strumenti italiani per la valutazione del rischio cardiovascolare assoluto più aggiornati in Italia: il Progetto CUORE coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità di Roma.

Funzioni di rischio: il Progetto CUORE dell'Istituto Superiore di Sanità di Roma

Come abbiamo visto, per valutare il rischio cardiovascolare si utilizza un indicatore, il rischio globale assoluto, che permette di valutare la probabilità di ammalare conoscendo il valore di alcuni fattori di rischio. Il rischio globale assoluto si stima attraverso funzioni matematiche costruite con dati raccolti attraverso studi epidemiologici longitudinali. 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.

Per questo motivo il Progetto CUORE, nella sua sezione sugli studi longitudinali, ha costruito un database dei fattori di rischio cardiovascolare di alcuni studi longitudinali iniziati fra la metà degli anni '80 e la metà degli anni '90 e ha realizzato il follow-up della mortalità e morbosità per stimare il rischio cardiovascolare globale (inteso come primo evento coronarico o cerebrovascolare maggiore) nella popolazione italiana, differenziandolo per uomini e donne.

Identificata la funzione per il primo evento cardiovascolare maggiore, sono state realizzate sia le carte che il punteggio individuale per il calcolo del rischio cardiovascolare globale assoluto a 10 anni separatamente per gli uomini e per le donne¹⁵⁻¹⁷.

Dodici coorti sono state utilizzate per questa analisi; di queste sei appartenevano allo studio MONICA¹⁸ (Brianza '86, '90 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, MATISS '83, '87 e '93 e Napoli-ATENA) le procedure e le metodologie di raccolta erano standardizzate e confrontabili con quelle del progetto MONICA¹⁹. Complessivamente sono stati seguiti 7520 uomini e 13 127 donne rispettivamente per un periodo

mediano di 9.5 e 8.0 anni e sono stati validati 971 primi eventi cardiovascolari maggiori (643 negli uomini e 328 nelle donne), di cui 636 coronarici (457 negli uomini e 179 nelle donne) e 335 cerebrovascolari (186 negli uomini e 149 nelle donne). Come si può intuire un numero sufficientemente ampio di esposti, di eventi e di anni di osservazione per garantire l'affidabilità delle stime.

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 sia perché era la più numerosa per numero di eventi identificati e quella comune a quasi tutte le coorti, sia perché su di essa si concentra l'attenzione di molte carte di rischio disponibili in letteratura^{6,20,21}, in quanto costituisce la fascia di età dove i fattori di rischio analizzati sono ancora poco influenzati dai processi legati all'invecchiamento. 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 le classi 40-49, 50-59 e 60-69 anni; per la pressione arteriosa sistolica gli intervalli ≤ 129 , 130-149, 150-169 e ≥ 170 mmHg; per la colesterolemia ≤ 173 , 174-212, 213-251, 252-290 e ≥ 291 mg/dl. Diabete e abitudine al fumo sono stati considerati in due categorie (sì, no). Tali intervalli sono stati scelti perché erano quelli riportati nelle carte inizialmente pubblicate dal Ministero della Salute²² e quindi familiari alla classe medica italiana; inoltre, da un punto di vista scientifico, tale scelta garantiva la presenza di un numero sufficiente di eventi per ogni combinazione di fattori. Le carte del rischio cardiovascolare indicano la probabilità di ammalare di un primo evento cardiovascolare maggiore nei successivi 10 anni per gli uomini non diabetici e diabetici e per le donne non diabetiche e diabetiche. I fattori di rischio considerati nella carta sono sei: sesso (uomo, donna), diabete (sì, no), età in decenni, abitudine al fumo di sigaretta (sì, no), pressione arteriosa sistolica e colesterolemia nelle classi descritte. 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 sulla colonna fumatore o non fumatore, riportarsi nella decade di età e scegliere il livello corrispondente al valore di pressione arteriosa sistolica e di colesterolemia. Il livello di rischio a 10 anni è così suddiviso: $<5\%$ (verde chiaro); tra 5 e 10% (verde scuro); tra 10 e 15% (giallo); tra 15 e 20% (arancio); tra 20 e 30% (rosso); $\geq 30\%$ (viola). La categoria di rischio indica quante persone su 100 con quelle stesse caratteristiche hanno la probabilità di ammalare nei successivi 10 anni.

Per l'elaborazione del punteggio è stato possibile considerare la fascia di età 35-69 anni. Sono stati sti-

mati i coefficienti predittivi specifici per gli uomini e per le donne delle variabili dicotomiche (fumo, diabete, terapia antipertensiva) e dei fattori di rischio continui (età, pressione arteriosa sistolica, colesterolemia totale e HDL) utilizzando il modello degli azzardi proporzionali di Cox²³, che tiene conto del contributo dei singoli fattori e del periodo di esposizione. La scelta degli otto fattori inclusi nel modello deriva da una complessa analisi che passa prima attraverso lo studio della correlazione fra i vari fattori (nei modelli multivariati non possono essere inserite variabili correlate fra di loro perché il loro ruolo viene alterato), poi attraverso l'analisi univariata, aggiustata per età e coorte, di pressione arteriosa sistolica e diastolica, colesterolemia totale e HDL, rapporto fra colesterolemia totale e HDL, non HDL/HDL colesterolemia, indice di massa corporea fra i fumatori, indice di massa corporea fra i non fumatori, glicemia, classi di fumo, numero di sigarette fumate al giorno nei fumatori e su tutta la popolazione, circonferenza della vita e dei fianchi, colesterolemia LDL, trigliceridemia, presenza di diabete, trattamento antipertensivo, storia familiare di malattie cardiovascolari e classi di pressione arteriosa sistolica e diastolica insieme. Infine è stata eseguita l'analisi multivariata partendo da un modello base costituito da età, pressione arteriosa sistolica e fumo a cui sono stati aggiunti di volta in volta gli altri fattori per tutte le possibili combinazioni. I fattori inclusi nell'analisi multivariata sono stati quelli che mostravano un coefficiente significativo nell'analisi univariata, che non fossero ridondanti (collinearità con altri fattori) e che fossero stati raccolti per la quasi totalità del campione; sono stati esclusi pertanto l'indice di massa corporea, le misure della vita, la colesterolemia LDL, la trigliceridemia e la storia familiare di malattie cardiovascolari. I dati sono stati aggiustati anche per coorte. La bontà dei singoli modelli è stata testata misurando l'area sotto la curva ROC²⁴. La capacità predittiva del modello è stata misurata tramite il metodo di validazione interna "cross validation"²⁵. Il punteggio individuale del rischio cardiovascolare è disponibile sul sito web del Progetto CUORE (www.cuore.iss.it) ed è applicabile a uomini e donne esenti da precedente evento cardiovascolare, secondo le età stabilite (35-69 anni), purché i fattori di rischio vengano misurati adottando metodologie standardizzate.

Il ruolo del peso in questi due strumenti italiani di stima del rischio cardiovascolare globale è molto interessante e merita una riflessione. Innanzitutto ad una prima analisi di correlazione, sia l'indice di massa corporea che la circonferenza vita risultavano correlati molto significativamente ai valori pressori, alla glicemia e al colesterolo HDL (inversamente). Successivamente all'analisi multivariata per la predizione del rischio, l'indice di massa corporea non era globalmente associato al rischio, ma se considerato in relazione al fumo aveva un andamento divergente nei due generi: prediceva il rischio negli uomini non fumatori e nelle

donne fumatrici. Nell'analisi multivariata per la predizione del rischio, gli indici di adiposità non erano più significativi, perché la loro nocività era "spiegata" da pressione arteriosa, glicemia, basso HDL e dalla relazione con il fumo (i fumatori in media hanno un indice di massa corporea inferiore a quello dei fumatori).

Come si può notare il lavoro per vagliare approfonditamente le evidenze scientifiche e costruire strumenti metodologicamente corretti di stima del rischio cardiovascolare globale è stato enorme, ma non esaurisce le possibilità della prevenzione soprattutto se viene messo nel contesto dell'andamento dei fattori di rischio, alcuni dei quali hanno variazioni importanti in periodi relativamente brevi.

Tra questi l'eccesso di peso e l'obesità sono diventati un problema di grande rilevanza in sanità pubblica e hanno raggiunto dimensioni epidemiche a livello mondiale²⁶. Queste condizioni sono infatti associate ad un gran numero di fattori di rischio elevati ed a molte condizioni patologiche²⁷. Tra di esse è particolarmente importante il diabete mellito, aumentato parallelamente a livello mondiale²⁸. L'aumento del diabete può essere ampiamente attribuito all'aumento di peso^{29,30} ed esso può contrastare i miglioramenti sinora ottenuti nella prevenzione cardiovascolare³¹. Nei soggetti con diabete mellito le malattie cardiovascolari aterosclerotiche sono la principale causa di morbosità e mortalità^{32,33}. Gli adulti con diabete hanno un rischio cardiovascolare da 2 a 4 volte più elevato di quello dei soggetti non diabetici con simili caratteristiche demografiche^{34,35}. Ciò ha indotto la commissione scientifica che ha redatto le linee guida Adult Treatment Panel (ATP) III³⁶ a considerare il diabete un "equivalente ischemico", cioè una condizione che ha lo stesso rischio di andare incontro ad un evento coronarico fatale e non fatale nei successivi 10 anni, di pazienti sopravvissuti ad un infarto miocardico: tale rischio è stato stimato $\geq 20\%$. Il rilievo che i partecipanti al San Antonio Heart Study senza diabete al basale, ma che lo avrebbero sviluppato in un periodo di 8 anni, avevano livelli più elevati dei fattori di rischio cardiovascolare (colesterolo LDL, trigliceridi, basso HDL, indice di massa corporea, pressione arteriosa) ha condotto all'ipotesi del cosiddetto "orologio ticchettante", nel senso che i fattori di rischio per la cardiopatia ischemica erano operativi prima dello sviluppo del diabete³⁷. Inoltre il fatto che il diabete sia accompagnato da un'aumentata prevalenza di fattori di rischio classici come l'ipertensione e la dislipidemia³⁸, oltre alle precedenti considerazioni, ha indotto l'American Diabetes Association e l'American Heart Association a lanciare una "call to action" per prevenire le malattie cardiovascolari e il diabete con un documento pubblicato nel 2006 sulle riviste ufficiali delle associazioni, *Diabetes Care*³⁹ e *Circulation*⁴⁰. Nel contesto di questo articolo sono stati definiti "fattori di rischio cardiometabolico" l'iperglicemia a digiuno o postprandiale, il sovrappeso/obesità, la pressione sistolica e diastolica elevata e la dislipidemia, perché "strettamen-

te correlati al diabete e alle malattie cardiovascolari^{39,40} (Figura 2).

In relazione a questa definizione e seguendo in parte l'impostazione da cui deriva, in questa rassegna considereremo sinteticamente, in un'ottica epidemiologica:

1. la relazione tra eccesso di peso, anomalie metaboliche e pressorie associate e sviluppo di malattie cardiovascolari;
2. il rischio di malattie cardiovascolari e diabete conferito dal raggruppamento di tali condizioni nella sindrome metabolica;
3. la valutazione del rischio cardiovascolare globale in base ai fattori di rischio classici e alla sindrome metabolica;
4. le evidenze di riduzione del rischio cardiometabolico, con stile di vita e farmaci, nello sviluppo del diabete, dato che non ne esistono ancora per lo sviluppo di malattie cardiovascolari aterosclerotiche.

La relazione tra eccesso di peso, anomalie metaboliche e pressorie associate e sviluppo di malattie cardiovascolari

È ragionevole ipotizzare che l'eccesso di peso dia origine a diabete, ipertensione e dislipidemia e che questi fattori conducano ad una malattia cardiovascolare aterosclerotica. Alcuni studi sembrerebbero confermare questa scansione⁴¹⁻⁴³, ma la situazione appare più complessa. Infatti altri studi dimostrano che: a) l'iperglicemia a digiuno, al di sotto dei valori soglia per il diabete, è un fattore di rischio indipendente per le malattie cardiovascolari^{37,44-47}; b) l'obesità centrale, cioè il grasso intraddominale o viscerale, può avere un effetto negativo maggiore rispetto al sovrappeso/obesità definiti dall'indice di massa corporea^{30,48,49}; c) c'è una relazione complessa tra metabolismo lipidico e iperglicemia^{50,51}; d) l'obesità, in assenza di iperglicemia è associata alle malattie cardiovascolari⁵²; e) la sindrome metabolica, definita sia dall'ATP III³⁶ che dall'Internatio-

nal Diabetes Federation (IDF)⁵³, predice il diabete anche in assenza di iperglicemia a digiuno⁵⁴. Questi fatti hanno indotto vari studiosi a cercare ipotesi unificanti e/o strumenti operativi, come descritto nel paragrafo successivo.

Il rischio di malattie cardiovascolari e diabete conferito dal raggruppamento di tali condizioni nella sindrome metabolica

L'associazione tra vari fattori di rischio "cardiometabolico" è nota da molto tempo⁵⁵⁻⁵⁷, ma è stato un contributo di Reaven⁵⁸ ad ipotizzare che gran parte dell'eziologia di questi fattori di rischio possa essere ascritta all'insulino-resistenza. Inoltre, il fatto che queste anomalie "metaboliche" possano raggrupparsi in molte persone, ha dato origine al termine "sindrome metabolica", costruito formalmente accettato da molte organizzazioni^{36,53,59,60}, ma contestato da altri autori⁶¹, dando origine ad una controversia molto interessante⁶²⁻⁶⁴, tuttora in atto^{65,66}. Senza entrare in questo dibattito, considereremo in questa sede qual è il valore predittivo della sindrome metabolica sul rischio cardiovascolare e sul diabete. Una metanalisi di Ford⁶⁷ del 2005, analizzando studi prospettici, aveva rilevato, per la definizione esatta dell'ATP III³⁶ un rischio relativo di 1.65 (1.38-1.99) per mortalità cardiovascolare, per quella dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)⁵⁹ il valore era di 1.93 (1.39-2.67); la frazione attribuibile di popolazione era stata stimata del 12-17%. Una più recente metanalisi di Gami et al.⁶⁸ ha valutato il rischio per eventi cardiovascolari non fatali e morte in 43 studi prospettici comprendenti 43 coorti per un totale di 172 573 individui: il rischio relativo per sindrome metabolica comunque definita è risultato di 1.78 (1.58-2.00). In soggetti con sindrome metabolica ma senza diabete all'arruolamento, la metanalisi di Ford⁶⁷ riporta un rischio relativo di 2.99 (1.96-4.57) per la definizione ATP III³⁶ e di 2.60 (1.55-4.38) per quella OMS⁵⁹, la frazione attribui-

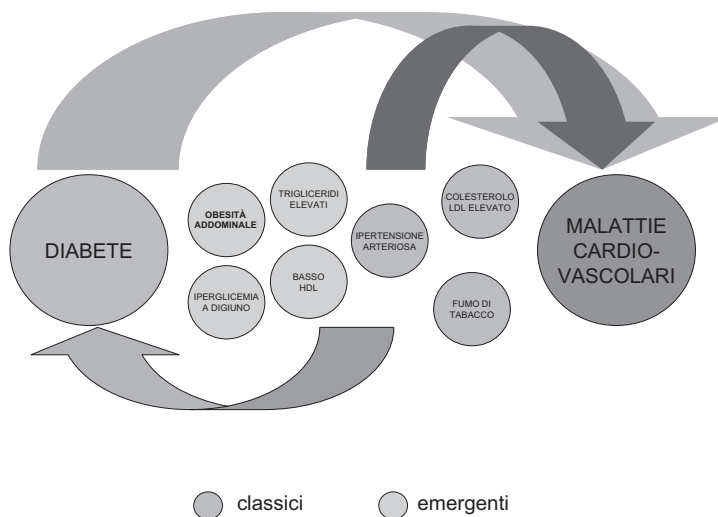


Figura 2. Costellazione dei fattori di rischio cardiometabolico misurabili nella pratica clinica e modificabili.

bile di popolazione era stata stimata del 30-52%. Una recente pubblicazione del San Antonio Heart Study⁶⁸, coinvolgente 2559 soggetti senza diabete, dai 25 ai 64 anni, seguiti per 7.5 anni, ha confrontato l'iperglicemia a digiuno con le definizioni di sindrome metabolica ATP III³⁶ e IDF⁵³ per predire l'incidenza di diabete (Tabella 2): il rischio di sviluppare diabete è maggiore per la sola iperglicemia a digiuno rispetto alla sindrome metabolica senza il criterio glicemico, ma l'associazione tra sindrome metabolica e iperglicemia a digiuno eleva moltissimo tale rischio.

In conclusione, la sindrome metabolica sembra aumentare in modo modesto il rischio cardiovascolare, mentre nei soggetti non diabetici predice molto più efficientemente lo sviluppo di questa condizione.

La valutazione del rischio cardiovascolare globale in base ai fattori di rischio classici e alla sindrome metabolica

Vari studi hanno comparato la capacità predittiva degli strumenti classici di valutazione del rischio cardiovascolare, in genere il Framingham risk score²⁰, con quella della sindrome metabolica. Di 5 studi pubblicati⁶⁹⁻⁷³ solo uno⁷⁰ mostra un vantaggio addizionale della sindrome metabolica sul Framingham risk score. Un recente lavoro del Gruppo di Studio DECODE⁷⁴ ha valutato, nei soli uomini, la capacità predittiva di eventi cardiovascolari fatali della sindrome metabolica in relazione alla valutazione del rischio SCORE⁷⁵. La presenza di sindrome metabolica non ha aggiunto nulla a coloro che avevano già un rischio $\geq 5\%$ in 10 anni, mentre ha significativamente elevato il rischio in coloro che ce l'avevano $< 5\%$. Nel Progetto CUORE abbiamo valutato la predittività cardiovascolare della sindrome metabolica definita dall'ATP III originale³⁶ in relazione alla classificazione dell'alto rischio ($\geq 20\%$ in 10 anni) in base al programma cuore.exe (che considera età, sesso, fumo, pressione sistolica, colesterolo totale, colesterolo HDL, diabete, ipertensione richiedente farmaci)⁷⁶. Il rischio di primo evento cardiovascolare conferito dalla sindrome metabolica è stato messo a confronto con un rischio cardiovascolare globale $\geq 20\%$ a 10 anni vs

$< 20\%$ – cioè alto rischio verso altre classi dello stesso: dalla valutazione dei quattro strati ottenuti (assenza sia di sindrome metabolica che di alto rischio, presenza di sindrome metabolica e assenza di alto rischio, assenza di sindrome metabolica e presenza di alto rischio, presenza sia di sindrome metabolica che di alto rischio), è risultato che gli strati definiti dall'alto rischio sono sovrapponibili, cioè la presenza di sindrome metabolica non aggiunge nulla a chi ha già un rischio elevato, mentre la sindrome metabolica aggrava significativamente il rischio in coloro che lo hanno stimato $< 20\%$. Il messaggio che emerge da questi studi sembra particolarmente importante per la prevenzione cardiovascolare: chi viene definito ad alto rischio secondo le carte o i sistemi a punteggio (in Italia del Progetto CUORE) merita un trattamento intensivo dei fattori di rischio modificabili, indipendentemente dal fatto che abbia la sindrome metabolica, anche perché questa comunque ne beneficia; invece può essere proficuo cercare la presenza della sindrome metabolica, definita dai criteri ATP III originali³⁶, in chi risulta avere un rischio cardiovascolare globale non "alto", perché ha sicuramente valore intensificare il trattamento dei fattori di rischio modificabili, in particolare con lo stile di vita, in coloro che ne sono affetti.

Le evidenze di riduzione del rischio cardiometabolico, con stile di vita e farmaci, nello sviluppo del diabete

Numerosi studi hanno dimostrato che modificazioni positive dello stile di vita riducono marcatamente la progressione verso il diabete mellito di tipo 2⁷⁶⁻⁷⁸. Una perdita di peso di appena il 7% durante il primo anno di intervento, con riduzioni inferiori negli anni a seguire, è decisamente efficace e alla portata della maggior parte dei pazienti^{39,40}. Una recente metanalisi⁷⁹ di interventi sullo stile di vita in soggetti con intolleranza al glucosio stimava questi effetti nella prevenzione del diabete: sola dieta 0.67 (0.49-0.92), sola attività fisica 0.49 (0.32-0.74), dieta + attività fisica 0.49 (0.40-0.59). La riduzione del peso migliora anche tutti i fattori di rischio cardiometabolico^{80,81}, anche se non ci sono studi clinici controllati che documentino l'effetto della per-

Tabella 2. Rischio di diabete nel San Antonio Heart Study⁶⁸, stratificato per sindrome metabolica e iperglicemia a digiuno.

Livello di glucosio a digiuno	Sindrome metabolica ATP III	Odds ratio (IC 95%)
Normale	No	1
Normale	Sì	5.03 (3.39-7.48)
Iperglicemia	No	7.07 (3.32-15.1)
Iperglicemia	Sì	21.0 (13.1-33.8)
	Sindrome metabolica IDF	
Normale	No	1
Normale	Sì	4.51 (3.05-6.68)
Iperglicemia	No	10.5 (5.50-24.3)
Iperglicemia	Sì	21.5 (13.3-34.8)

ATP = Adult Treatment Panel; IC = intervallo di confidenza; IDF = International Diabetes Federation.

dita di peso sugli eventi cardiovascolari. Recentemente due serie di pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica per l'obesità sono stati paragonati ad altri obesi non trattati^{82,83}, con evidenza di una riduzione della mortalità totale e cardiovascolare, tuttavia tali dati devono essere valutati con cautela per la metodologia di paragone impiegata. Le linee guida correnti inoltre^{2,79,81} raccomandano un'attività fisica regolare, moderata, ed anche in questo caso è stato dimostrato che l'attività fisica sostenuta migliora tutti i fattori di rischio cardiometabolico⁸⁴. Anche alcuni farmaci sono stati testati per la prevenzione del diabete, in genere nei soggetti con intolleranza al glucosio. Nella metanalisi citata⁷⁹ i farmaci antidiabetici considerati insieme (acarbose, metformina, flumamina, glipizide, fenformina) hanno dato un hazard ratio di 0.70 (0.62-0.79) minore dello stile di vita e con effetti diversi tra i farmaci che qui non è il caso di considerare; nello stesso lavoro il farmaco antiobesità orlistat ha dato una riduzione del rischio di diabete dello 0.44 (0.28-0.69).

Conclusioni

L'attuale epidemia di obesità e diabete ha indotto importanti Associazioni Scientifiche come l'American Heart Association e l'American Diabetes Association a lanciare una "chiamata all'azione"^{39,40} per ridurre l'impatto di coronaropatie, cerebrovasculopatie e diabete di nuova insorgenza. Queste Associazioni raccomandano fortemente che tutti i medici valutino i loro pazienti in relazione al loro rischio cardiovascolare globale e loro rischio di diabete. In particolare, nonostante molti aspetti ancora non risolti, un certo numero di fattori di rischio cardiometabolico sono correlati sia allo sviluppo di malattie cardiovascolari che di diabete: iperglicemia a digiuno o postprandiale, sovrappeso/obesità, pressione sistolica e diastolica elevate, dislipidemia. Un approccio corretto alla prevenzione cardiovascolare e al diabete in Italia può essere quello di valutare dapprima il rischio cardiovascolare globale con le carte del rischio o il sistema a punteggio del Progetto CUORE^{16,17}, perché i soggetti ad alto rischio ($\geq 20\%$) vanno trattati intensivamente e, in un secondo momento, valutare la presenza della sindrome metabolica, perché per lo meno quella definita dall'ATP III³⁶ configura un extra-rischio maggiore, infine una particolare attenzione va posta all'iperglicemia in accordo anche con le recenti linee guida pubblicate dalla Società Europea di Cardiologia e dall'Associazione Europea per lo Studio del Diabete⁸⁵.

Riassunto

Il lavoro affronta i concetti di rischio cardiovascolare globale e di rischio cardiometabolico, evidenziandone le connessioni, gli aspetti irrisolti e l'utilità per la pratica clinica, revisionando criticamente la letteratura disponibile.

Il rischio cardiovascolare globale è inteso come probabilità di subire un evento coronarico o cerebrovascolare in un certo periodo di tempo e in questo senso è un rischio assoluto, generalmente espresso in percentuale per 10 anni. Per calcolarlo si utilizzano funzioni di rischio derivanti da studi longitudinali su gruppi di popolazione inizialmente sana. Le funzioni di rischio integrano tra molti fattori quelli che hanno coerentemente un peso significativo nelle analisi di popolazione; tra questi i fattori metabolici (colesterolemia totale, colesterolemia HDL, glicemia a digiuno), biologici (pressione arteriosa), o legati allo stile di vita (fumo di sigaretta), tutti modificabili, oltre all'età e al sesso, non modificabili. I fattori prescelti devono avere le seguenti caratteristiche: essere indipendenti all'analisi multivariata; essere semplici da misurare e standardizzabili; contribuire ad aumentare significativamente e sostanzialmente la predittività delle funzioni di rischio. Per essere attendibili, queste funzioni devono essere costruite sulle stesse popolazioni su cui verranno poi applicate. Per questo motivo il Progetto CUORE, nella sua sezione sugli studi longitudinali, ha costruito un database dei fattori di rischio cardiovascolare di alcuni studi longitudinali iniziati fra la metà degli anni '80 e la metà degli anni '90 e ha realizzato il follow-up della mortalità e morbilità per stimare il rischio cardiovascolare globale (inteso come primo evento coronarico o cerebrovascolare maggiore) nella popolazione italiana, differenziandolo per uomini e donne. Sono stati prodotti due strumenti: le carte del rischio e il sistema a punteggio (reperibili sul sito www.cuore.iss.it).

L'emergere di una vera e propria epidemia di obesità e diabete ed il fatto che il diabete sia accompagnato da un'aumentata prevalenza di fattori di rischio classici come l'ipertensione e la dislipidemia ha indotto l'American Diabetes Association e l'American Heart Association a lanciare una "chiamata all'azione" per prevenire le malattie cardiovascolari e il diabete. In esso sono stati definiti "fattori di rischio cardiometabolico" l'iperglicemia a digiuno o postprandiale, il sovrappeso/obesità, la pressione sistolica e diastolica elevata e la dislipidemia, perché "strettamente correlati al diabete e alle malattie cardiovascolari". L'associazione tra vari fattori di rischio "cardiometabolico" è nota da molto tempo, ed è stato ipotizzato che gran parte della loro eziologia possa essere ascritta all'insulino-resistenza. Inoltre, il fatto che queste anomalie "metaboliche" possano raggrupparsi in molte persone, ha dato origine al termine "sindrome metabolica", costruito formalmente accettato da molte organizzazioni, ma contestato da altri autori. Da un punto di vista epidemiologico la sindrome metabolica sembra aumentare in modo modesto il rischio cardiovascolare, mentre nei soggetti non diabetici predice molto più efficientemente lo sviluppo di questa condizione. Vari studi hanno comparato la capacità predittiva degli strumenti classici di valutazione del rischio cardiovascolare - Framingham risk score, SCORE, Progetto CUORE - con quella della sindrome metabolica. In genere la presenza di sindrome metabolica non ha aggiunto nulla a coloro già classificati "ad alto rischio", mentre ha significativamente elevato il rischio in coloro che ce l'avevano inferiore. Numerosi studi hanno dimostrato che modificazioni positive dello stile di vita riducono marcatamente la progressione verso il diabete mellito di tipo 2. Anche alcuni farmaci sono stati testati per la prevenzione del diabete, in genere nei soggetti con intolleranza al glucosio. I farmaci antidiabetici considerati insieme (acarbose, metformina, flumamina, glipizide, fenformina) hanno dato una protezione minore dello stile di vita e con effetti diversi tra i farmaci; il farmaco antiobesità orlistat ha dato una riduzione del rischio di diabete simile all'effetto dello stile di vita.

Un approccio corretto alla prevenzione cardiovascolare e al diabete in Italia può essere quello di valutare dapprima il rischio cardiovascolare globale con le carte del rischio o il sistema a punteggio del Progetto CUORE, perché i soggetti ad alto rischio ($\geq 20\%$) vanno trattati intensivamente indipendentemente dalla

sindrome metabolica e, in un secondo momento, valutare la presenza della sindrome metabolica che incrementa il rischio rispetto a chi ne è esente. Infine, particolare attenzione va posta a chi presenta iperglicemia (senza diabete).

Parole chiave: Prevenzione cardiometabolica; Rischio cardiometabolico; Rischio cardiovascolare.

Bibliografia

- Dawber TR, Meadows GF, Moore FE Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health* 1951; 41: 279-81.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14 (Suppl 2): S1-S113.
- Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *JAMA* 1995; 274: 131-6.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kannel WB. An overview of the risk factors for cardiovascular disease. In: Kaplan NM, Stamler J, eds. *Prevention of coronary heart disease: practical management of the risk factors*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1983: 1-19.
- Last JM. *A dictionary of epidemiology*. 3rd ed. New York, NY: Oxford University Press, 1995.
- Keys A. Seven countries. A multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1980.
- Menotti A. *La prevenzione della cardiopatia coronarica*. II ed. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 1989.
- Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994; 15: 1300-31.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of the European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10: S1-S78.
- Giampaoli S, Vanuzzo D. Il Progetto CUORE - Studi Longitudinali. *Ital Heart J* 2004; 5 (Suppl 3): 94S-101S.
- Giampaoli S, Palmieri L, Chiodini P, et al, e il Gruppo di Ricerca del Progetto CUORE. La carta del rischio cardiovascolare globale. *Ital Heart J* 2004; 5: 177-85.
- Palmieri L, Panico S, Vanuzzo D, et al. La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: il punteggio individuale del Progetto CUORE. *Ann Ist Super Sanità* 2004;40(4):393-399.
- Population surveys. In: MONICA - Monograph and Multimedia Sourcebook. Geneva: WHO, 2003: 57-69.
- Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ. Cardiovascular survey methods. Geneva: WHO, 1982.
- 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.
- Jackson R. Updated New Zealand cardiovascular disease risk-benefit prediction guide. *BMJ* 2000; 320: 709-10.
- Le nuove note CUF: Nota 13. Ministero della Sanità Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza. *Bollettino di Informazione sui Farmaci* 2000; (5-6): 7-9.
- Cox DR. Regression models and life-tables. *J R Stat Soc B* 1972; 34: 187-220.
- Campbell G. Advances in statistical methodology for the evaluation of diagnostic and laboratory tests. *Stat Med* 1994; 13: 499-508.
- Stone M. Cross-validatory choice and assessment of statistical predictions. *J R Stat Soc B* 1974; 36: 111-47.
- James PT, Rigby N, Leach R, for the International Obesity Task Force. The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004; 11: 3-8.
- Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005; 366: 1197-209.
- Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world - a growing challenge. *N Eng J Med* 2007; 356: 213-5.
- Ford ES, Williamson DF, Liu S. Weight change and diabetes incidence: findings from a national cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 214-22.
- Koh-Banerjee P, Wang Y, Hu FB, Spiegelman D, Willett WC, Rimm EB. Changes in body weight and body fat distribution as risk factors for clinical diabetes in US men. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 1150-9.
- Unal B, Critchley JA, Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales between 1981 and 2000. *Circulation* 2004; 109: 1101-7.
- Engelgau MM, Geiss LS, Saaddine JB, et al. The evolving diabetes burden in the United States. *Ann Intern Med* 2004; 140: 945-50.
- Haffner SM, Letho S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998; 339: 229-34.
- Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1717-23.
- Fox CS, Coady S, Sorlie PD, et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA* 2004; 292: 2495-9.
- 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.
- Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990; 263: 2893-8.
- Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of

- obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors. *JAMA* 2003; 289:76-9.
39. Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rizza RA. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2006; 29: 1697-9.
 40. Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rizza RA. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Circulation* 2006; 113: 2943-6.
 41. Jonsson S, Hedblad B, Engstrom G, Nilsson P, Berglund G, Janzon L. Influence of obesity on cardiovascular risk. Twenty-three-year follow-up of 22 025 men from an urban Swedish population. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 8: 1046-53.
 42. Schulte H, Cullen P, Assmann G. Obesity, mortality and cardiovascular disease in the Munster Heart Study (PRO-CAM). *Atherosclerosis* 1999; 144: 199-209.
 43. Thomas F, Bean K, Pannier B, Oppert JM, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in overweight subjects: the key role of associated risk factors. *Hypertension* 2005; 46: 654-9.
 44. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95 783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233-40.
 45. The DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161: 397-405.
 46. Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1845-50.
 47. Brunner EJ, Shipley MJ, Witte DR, Fuller JH, Marmot MG. Relation between blood glucose and coronary mortality over 33 years in the Whitehall Study. *Diabetes Care* 2006; 29: 26-31.
 48. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004; 53: 2087-94.
 49. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al, for the INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005; 366: 1640-9.
 50. Boden G, Laakso M. Lipids and glucose in type 2 diabetes: what is the cause and effect? *Diabetes Care* 2004; 27: 2253-9.
 51. Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Mechanisms of insulin resistance in humans and possible links with inflammation. *Hypertension* 2005; 45: 828-33.
 52. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH, for the American Heart Association, the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006; 113: 898-918.
 53. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-62.
 54. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 8-13.
 55. Kylin E. Studien ueber das Hypertonie-Hyperglykamie-Hyperurikamiesyndrom. *Zentralbl InnereMedizin* 1923; 44: 105-27.
 56. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956; 4: 20-34.
 57. Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, Tiengo A. Associazione di iperlipidemia, diabete mellito e obesità di medio grado. *Acta Diabetol Lat* 1967; 4: 36-41.
 58. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
 59. World Health Organization. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Geneva: WHO, 1999.
 60. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C, for the American Heart Association, the National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-8.
 61. 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.
 62. Reaven GM. The metabolic syndrome: requiescat in pace. *Clin Chem* 2005; 51: 931-8.
 63. Grundy SM. The metabolic syndrome still lives. *Clin Chem* 2005; 51: 1352-4.
 64. Reaven GM. Just being alive is not good enough. *Clin Chem* 2005; 51: 1354-7.
 65. Kahn R. Metabolic syndrome: is it a syndrome? Does it matter? *Circulation* 2007; 115: 1806-11.
 66. Beaser RS, Levy P. Metabolic syndrome: a work in progress, but a useful construct. *Circulation* 2007; 115: 1812-8.
 67. 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.
 68. 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.
 69. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2004; 110: 380-5.
 70. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, et al, for the 4S Group and the AFCAPS/TexCAPS Research Group. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004; 93: 136-41.
 71. Stern MP, Williams K, Gonzales-Villalpando 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.
 72. 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.
 73. 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.
 74. The DECODE Study Group. Does diagnosis of the metabolic syndrome detect further men at high risk of cardio-

- vascular death beyond those identified by a conventional risk score? The DECODE Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14: 192-9.
75. Conroy RM, K. Pyorala K, Fitzgerald AP, et al, for the SCORE Project Group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
 76. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al, for the Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-50.
 77. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al, for the Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
 78. Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, et al. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med* 2005; 353: 2111-20.
 79. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 334: 299.
 80. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, treatment of overweight and obesity in adults - the evidence report. *Obes Res* 1998; 6 (Suppl 2): 51S-209S.
 81. Department of Health and Human Services. Physical activity and health: a report of the surgeon general. Atlanta, GA: National Centers for Disease Control and Prevention, 1996.
 82. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, et al, for the Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007; 357: 741-52.
 83. Adams TD, Gress RE, Smith SC, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2007; 357: 753-61.
 84. Lakka TA, Laaksonen DE, Lakka HM, et al. Sedentary lifestyle, poor cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35: 1279-86.
 85. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease: full text. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J Suppl* 2007; 9: C3-C74.