- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:24:30

III Sessione - La strategia dell'alto rischio
Il rischio di primo evento cardiovascolare maggiore negli uomini

Luigi Palmieri, Diego Vanuzzo*, Salvatore Panico**, Marco Ferrario***, Simona Giampaoli, a nome del Gruppo di Ricerca del Progetto CUORE - Studi Longitudinali (vedi Appendice)

*Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma, *Centro per la Prevenzione Cardiovascolare, ASS4, Medio Friuli e Agenzia Regionale della Sanità del Friuli-Venezia Giulia, Udine, **Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi "Federico II", Napoli, ***Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università degli Studi dell'Insubria, Varese*

(Ital Heart J 2004; 5 (Suppl 8): 54S-58S)

© 2004 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Simona Giampaoli

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

Introduzione

L'allungamento del follow-up della mortalità totale e degli eventi cardiovascolari di alcune delle coorti arruolate nell'ambito del Progetto CUORE ha permesso di identificare la funzione di rischio per la predizione a 10 anni di primo evento coronarico o cerebrovascolare fatale e non fatale e di aggiornare carte e punteggio individuale per la valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto per la popolazione italiana. Il valore aggiunto rispetto agli studi simili condotti fino ad ora in Italia sta nel fatto che le coorti sono di numerosità elevata, sono state arruolate in tempi relativamente recenti, provengono da popolazioni abitanti in differenti aree geografiche del paese e sono state seguite per un periodo sufficientemente lungo per la mortalità totale, specifica per causa e per gli eventi cardiovascolari maggiori fatali e non fatali (infarto del miocardio, ictus, morte coronarica, morte improvvisa e interventi di rivascolarizzazione coronarica e carotidea).

Per valutare il rischio globale assoluto si utilizzano funzioni matematiche che elaborano dati derivanti da studi longitudinali. La validità di queste funzioni dipende dalle caratteristiche delle popolazioni che le ha generate e degli individui ai quali vengono applicate. Le funzioni di rischio includono tre elementi: i valori dei fattori di rischio nella popolazione (ad esempio media dei valori della colesterolemia e della pressione arteriosa), i coefficienti di rischio, che attribuiscono un peso eziologico ad ogni singolo fattore e la probabilità di sopravvivere senza la malattia della popolazione stessa. Queste componenti cambiano da popolazione a popolazione, in particolare se si confrontano popolazioni che vivono culture diverse, come pure se si confrontano coorti generazionali diverse. Ha rilevanza inoltre la numerosità delle coorti: più ampi sono i campioni, più elevato è il numero di eventi che si verificano e più stabili e affidabili sono le stime. È intuitivo quindi che il rischio globale assoluto di una popolazione va periodicamente aggiornato attraverso l'arruolamento e l'osservazione di coorti generazionali nuove di numerosità opportuna, in quanto le caratteristiche e la sopravvivenza della popolazione variano nel tempo.

Lo studio descritto in questa sede è stato condotto con la stessa procedura descritta nell'articolo "La carta del rischio cardiovascolare globale" pubblicato di recente sull'*Italian Heart Journal*[1], con l'unica differenza che il follow-up di alcune coorti è stato prolungato permettendo di avere un follow-up di 10 anni per quasi tutte le coorti considerate e rendendo quindi le stime più affidabili. L'attenzione è concentrata sugli uomini in quanto l'analisi sulle donne verrà trattata in dettaglio successivamente dal Professor Panico; inoltre è descritta in dettaglio la funzione per il calcolo del punteggio individuale in quanto la procedura che ha portato all'identificazione della funzione

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:24:30

delle carte del rischio è descritta nell'Atlante Italiano delle Malattie Cardiovascolari, II edizione 2004[2].

Metodologia

Coorti in studio. Undici coorti sono state utilizzate per l'analisi sugli uomini; di queste, sei appartenevano allo studio MONICA (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) le procedure e le metodologie di raccolta erano standardizzate e confrontabili con quelle del progetto MONICA[3,4]. Pur arruolata nel Progetto CUORE la coorte Napoli-Atena, non viene descritta perché composta di sole donne.

Metodologia di raccolta dei fattori di rischio. Sono stati utilizzati sette fattori di rischio: età, storia di diabete, abitudine al fumo di sigaretta, colesterolemia totale e HDL, pressione arteriosa sistolica e utilizzo di terapia antipertensiva. La metodologia adottata per la raccolta e misurazione dei fattori di rischio è descritta in modo dettagliato in altra pubblicazione[1] e qui viene riassunta brevemente solo per i fattori che sono stati inclusi nell'equazione finale.

La pressione arteriosa era stata misurata per 2 volte consecutivamente al braccio destro, con il soggetto in posizione seduta, dopo circa 5 min di riposo, utilizzando lo sfigmomanometro a mercurio; sono stati documentati i valori della prima (pressione arteriosa sistolica) e quinta fase di Korotkoff (pressione arteriosa diastolica). Nell'analisi è stata utilizzata la media delle due misurazioni della pressione arteriosa sistolica.

La colesterolemia totale e HDL era stata determinata a digiuno su siero e la misurazione era stata effettuata utilizzando il metodo enzimatico colorimetrico in quattro differenti laboratori, tutti, all'epoca dell'indagine sul campo, erano sotto il controllo di qualità di laboratori di riferimento.

La glicemia era stata misurata su campione di siero o di plasma prelevato a digiuno; sono state considerate diabetiche tutte le persone con il valore della glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl; quando i valori della glicemia non erano disponibili, sono stati utilizzati l'anamnesi positiva per il diabete o l'uso regolare di terapia farmacologica (ipoglicemizzanti orali o insulina).

L'abitudine al fumo di sigaretta e l'utilizzo di terapia farmacologica erano state raccolte attraverso un questionario standard.

Identificazione degli eventi cardiovascolari. Per l'identificazione degli eventi sospetti e la loro validazione sono state utilizzate metodologie comuni. Sono state identificate le persone che si sono ammalate o che sono decedute a causa di un evento cardiovascolare maggiore, in particolare infarto del miocardio, ictus, interventi di rivascolarizzazione (bypass o angioplastica), o morte improvvisa. L'identificazione degli eventi fatali è avvenuta tramite la ricerca dello stato in vita nei comuni di residenza, la raccolta e la codifica dei certificati di morte; l'identificazione degli eventi non fatali è avvenuta attraverso la ricerca nei registri di dimissione ospedaliera. Le coorti MATISS 1984 e 1987 avevano a disposizione riesami della popolazione in tempi successivi; in questo caso gli eventi sospetti sono stati identificati anche attraverso le informazioni raccolte in occasione di questi riesami o attraverso questionari postali inviati agli interessati, alle famiglie e ai medici curanti.

Eventi coronarici. Sono stati validati i certificati di morte che presentavano quale causa principale malattia ischemica del cuore (ICD9 codici 410-414) o morte improvvisa (ICD9 798-799), oppure quei certificati che presentavano, come causa principale di morte, codici di diabete (ICD9 250), ipertensione arteriosa (ICD9 401-405) o altra malattia coronarica non specificata (ICD9 420-429) purché accompagnati da codice di malattia ischemica del cuore (ICD9 410-414) in causa secondaria; per gli eventi non fatali sono stati validati gli eventi dimessi con diagnosi di infarto del miocardio (ICD9 410) e altre forme acute e subacute di malattia ischemica del cuore (ICD9 411), e tutti gli interventi di rivascolarizzazione (bypass e angioplastica ICD9CM 36.0-36.9). Per la validazione sono state adottate procedure, metodologie e criteri diagnostici del progetto MONICA-OMS[4] basati sulla presenza di *sintomi*, classificati in base alla sede e alla durata, ECG, letti secondo il codice Minnesota e classificati in base alla comparsa di onda Q diagnostica o all'evoluzione di una corrente di lesione, presenza di valori degli *enzimi cardiaci* elevati e, se disponibili, *reperti autoptici* sicuri per evidenza di infarto. Per gli eventi identificati attraverso i riesami della popolazione, sono stati considerati la storia clinica accompagnata a modificazione degli ECG, in particolare sono stati considerati sospetti e validati i casi che presentavano, rispetto alla linea base, la comparsa negli esami successivi di codici relativi alla presenza di onda Q e QS (argomento 1), presenza di onda T negativa (argomento 5), e disturbi del ritmo (argomento 6, 7 e 8.3).

Nell'analisi sono stati inclusi tutti gli eventi coronarici classificati come sicuri, possibili e probabili fatali, e come sicuri e possibili non fatali nonché gli interventi di rivascolarizzazione coronarica.

Eventi cerebrovascolari. Sono state identificate le persone che si sono ammalate o sono decedute a causa di una malattia cerebrovascolare maggiore, in particolare ictus emorragico o ischemico fatale e non fatale, e interventi di rivascolarizzazione carotidea. Sono stati va-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:24:30

lidati i certificati di morte che presentavano, quale causa principale, malattia cerebrovascolare (ICD9 codici 430-438), oppure che presentavano i codici di diabete (ICD9 250), ipertensione arteriosa (ICD9 401-405), o aterosclerosi (ICD9 440) accompagnati da un codice 430-438 in causa secondaria. Sono stati validati i casi dimessi dagli ospedali con diagnosi di emorragia subaracnoidea (ICD9 430), emorragia intracerebrale (ICD9 431, 432), trombosi cerebrale (ICD9 434) e ictus (ICD9 436) e tutti gli interventi di rivascolarizzazione carotidea (tromboendoarteriectomia e angioplastica ICD9CM 38.12). Gli eventi sono stati validati seguendo i criteri diagnostici del progetto MONICA-OMS[5]. Sono stati classificati come eventi i casi con segni clinici a rapido sviluppo di disturbo della funzione cerebrale focale o globale, di durata > 24 ore o con decesso senza causa apparentemente diversa dall'origine vascolare. Sono stati inclusi nell'analisi gli eventi cerebrovascolari classificati come sicuri e gli interventi di rivascolarizzazione.

Analisi dei dati per la costruzione del punteggio individuale. 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 35-69 anni. La fascia di età considerata è superiore a quella della carta in quanto include anche le persone da 35 a 39 anni; questo è stato possibile perché la numerosità della popolazione e degli eventi era sufficiente e, nel caso del punteggio, non si doveva focalizzare l'attenzione ed il confronto con altre carte disponibili in letteratura[6-8] e con quella adottata a livello ministeriale per la rimborsabilità delle statine[9].

Sono stati stimati i coefficienti predittivi specifici per gli uomini delle variabili dicotomiche (fumo, diabete, ipertensione arteriosa sotto terapia farmacologica) e dei fattori di rischio continui (età, pressione arteriosa sistolica, colesterolemia totale e HDL) utilizzando il modello degli azzardi proporzionali di Cox[10], che tiene conto del contributo dei singoli fattori e del periodo di esposizione. La scelta dei sette fattori inclusi nel modello deriva da una complessa analisi che passa 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 è stata eseguita l'analisi univariata di pressione arteriosa sistolica e diastolica, colesterolemia totale e HDL, rapporto fra colesterolemia totale e HDL, colesterolemia non HDL/HDL, 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, tutti aggiustati per età e coorte. L'analisi multivariata è stata successivamente eseguita partendo da un modello base costituito da età, pressione arteriosa sistolica e fumo a cui sono stati aggiunti man mano gli altri fattori per tutte le possibili combinazioni. I fattori inclusi di volta in volta 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 ROC[11].

Risultati

Sono stati osservati 7520 uomini di età 35-69 anni, esenti da precedente evento cardiovascolare, che hanno sviluppato 643 primi eventi coronarici o cerebrovascolari durante un periodo di follow-up la cui mediana è di 9.5 anni (Tab. I).

I valori medi dei fattori di rischio e la prevalenza di alcune condizioni a rischio utilizzate nel modello finale di calcolo del punteggio individuale sono riportate nella tabella II.

La tabella III riporta i coefficienti (beta) ed i relativi errori standard dei fattori. I coefficienti non sono confrontabili perché i fattori di rischio hanno unità di misura diverse, pertanto per facilitare la comprensione del ruolo dei fattori di rischio e permettere una loro graduatoria, viene presentato l'hazard ratio del fattore peggiorato di una propria deviazione standard alla linea base e i rispettivi limiti di confidenza.

L'incidenza standardizzata per età (popolazione europea 1995) di nuovo evento coronarico o cerebrovascolare è stata di 8.4 per 100 in 10 anni.

Commento

La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto è la modalità più appropriata per valutare le persone ad elevato rischio nei soggetti esenti da manifestazioni cliniche della malattia aterosclerotica. L'utilizzo di tale indicatore rispetta l'eziologia multifattoriale della malattia cardiovascolare, offre opzioni multiple al trattamento degli individui a rischio aumentato e facilita il rispetto delle possibili preferenze delle persone considerando le caratteristiche di asintomaticità clinica della gran parte delle condizioni di rischio identificate; rende inoltre obiettiva e più accurata la valutazione dell'assistito da parte del medico, confrontabile anche in tempi successivi. La valutazione del rischio cardiova-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:24:30

Tabella I. Progetto CUORE - Studi Longitudinali. Principali caratteristiche delle coorti utilizzate per la valutazione del rischio globale assoluto attraverso il punteggio individuale: nome della coorte, anno della linea base, numerosità della coorte, mediana del follow-up (durata del follow-up per almeno la metà del campione) e numero di primi eventi (ictus e infarto del miocardio) che si sono verificati; uomini di età 35-69 anni alla linea base, esenti da precedente evento cardiovascolare (CV).

Coorte	Campione (n)	Mediana follow-up (anni)	Evento CV
Brianza - MONICA (1986)	596	12.1	62
Brianza - MONICA (1990)	620	9.1	46
Brianza - MONICA (1993)	584	4.7	21
Brianza - PAMELA (1990)	719	7.3	43
Friuli - MONICA (1986)	707	16.7	68
Friuli - MONICA (1989)	671	13.6	51
Friuli - MONICA (1994)	637	8.5	30
Friuli - Emostatico (1995)	177	6.6	11
Roma - MATISS (1983)	1232	18.6	170
Roma - MATISS (1987)	964	15.6	106
Roma - MATISS (1993)	613	9.2	35
Totale	7520	9.5	643

Tabella II. Distribuzione dei fattori di rischio alla linea base negli uomini di età 35-69 anni esenti da precedente evento cardiovascolare.

Età (anni)	50.6 ± 9.2
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	138.7 ± 20.5
Colesterolemia totale (mg/dl)	225.4 ± 44.4
Colesterolemia HDL (mg/dl)	50.4 ± 14.0
Diabete	5.9%
Trattamento ipertensione	9.4%
Fumo di sigaretta	
Mai/ex-fumatori	59.9%
Fumatori correnti	40.1%

Media ± DS e prevalenza (%).

scolare globale permette di considerare non solo l'infarto del miocardio, ma anche l'ictus, patologia di grande importanza nel nostro paese, data l'elevata prevalenza di fattori predittivi di questa patologia come ipertensione arteriosa, diabete e abitudine al fumo di sigaretta, ancora oggi diffusi nella popolazione italiana.

Carte e punteggio individuale sono strumenti semplici e obiettivi per stimare la probabilità individuale di andare incontro ad un primo evento cardiovascolare maggiore (infarto del miocardio o ictus) negli anni successivi; oltre ai fattori di rischio considerati nelle carte del rischio cardiovascolare (sesso, età, diabete, abitudine al fumo di sigaretta, pressione arteriosa sistolica, colesterolemia totale), il punteggio tiene conto anche del valore della colesterolemia totale HDL e della prescrizione di farmaci antipertensivi, indicatore aggiuntivo per la valutazione di un'ipertensione di vecchia data.

La valutazione del rischio offerta dal punteggio è più precisa rispetto a quella delle carte di rischio. Infatti queste ultime sono classi di rischio globale assoluto calcolate per categorie di fattori di rischio (abitudine al fumo di sigaretta, diabete) e intervalli di valori (colesterolemia, pressione arteriosa, età). Invece il punteggio individuale considera valori continui per colesterolemia, età e pressione arteriosa; considera inoltre la colesterolemia HDL e la prescrizione di farmaci antipertensivi, indicatore di gravità di ipertensione. Pertanto la valutazione del rischio attraverso i due strumenti può risultare un po' diversa.

Le carte e il punteggio individuale del rischio cardiovascolare sono disponibili nel sito web del Progetto CUORE www.cuore.iss.it e sono applicabili a persone esenti da precedente evento cardiovascolare, secondo le età stabilite (40-69 anni per le carte, 35-69 anni per il

Tabella III. Coefficienti ed errori standard (ES), hazard ratio (HR) ed intervalli di confidenza (IC) al 95% relativi al punteggio del rischio cardiovascolare a 10 anni per fattore di rischio; incidenza standardizzata (popolazione europea 1995) alla linea base negli uomini di età 35-69 anni esenti da precedente evento cardiovascolare*.

	β	ES	HR	
			Livello peggiore**	IC 95%
Età (anni)	0.0761	0.0056	2.01	1.81-2.22
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	0.0131	0.0020	1.31	1.21-1.42
Colesterolo totale (mg/dl)	0.0061	0.0009	1.31	1.21-1.42
Colesterolo HDL (mg/dl)	-0.0132	0.0032	1.20	1.10-1.31
Fumo di sigaretta	0.5075	0.0843	1.66	1.41-1.96
Diabete	0.4617	0.1323	1.59	1.22-2.06
Trattamento ipertensione	0.4895	0.1110	1.63	1.31-2.03

* modello aggiustato per tutte le coorti; ** per le variabili continue è l'HR per 1 DS superiore; per le variabili dicotomiche sì vs no.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:24:30

punteggio individuale), purché i fattori di rischio vengano misurati adottando metodologie standardizzate.

È possibile scaricare gratuitamente dal sito l'eseguibile del programma di valutazione del punteggio individuale previa registrazione da parte del medico; questa procedura permette al medico di valutare il rischio cardiovascolare globale per ogni singolo assistito, di confrontarlo con il rischio cardiovascolare ottenibile per una persona, di pari età, arruolata nelle coorti del Progetto CUORE, considerata a basso rischio per valori desiderabili di tutti i fattori di rischio considerati nel punteggio (pressione arteriosa sistolica ≤ 120 mmHg, colesterolemia < 200 mg/dl, HDL ≥ 50 mg/dl, non fumo, non diabete, non farmaci antipertensivi) e di archiviare per i propri assistiti il punteggio di valutazione del rischio. La registrazione prevista per lo scaricamento gratuito del programma di valutazione del rischio cardiovascolare permetterà di fornire al medico gli aggiornamenti che verranno realizzati con l'arruolamento e il follow-up di nuove coorti. Poiché il rischio della popolazione varia nel tempo, in quanto dipende dalla media dei fattori di rischio nella popolazione e dalla sopravvivenza della popolazione senza la malattia, è intuitivo che gli strumenti per valutare il rischio devono essere aggiornati, soprattutto in un periodo come il nostro in cui assistiamo a modifiche dello stile di vita così radicali, basti pensare all'alimentazione o all'attività fisica.

Questi strumenti, frutto del lavoro realizzato nell'ambito del Progetto CUORE, studio finanziato con l'1% del fondo sanitario nazionale, sono di dominio pubblico e disponibili a tutti i medici gratuitamente: coloro che non hanno accesso al computer possono stimare il rischio cardiovascolare utilizzando le carte; gli altri possono utilizzare il punteggio individuale[12].

In questo modo sarà possibile non solo valutare in modo obiettivo il rischio della popolazione italiana, ma anche sorvegliare e valutare nel tempo il beneficio delle attività di prevenzione intraprese.

Bibliografia

1. 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 Suppl 2004; 5: 177-85.
2. Atlante Italiano delle Malattie Cardiovascolari, II edizione. Ital Heart J 2004; 5 (Suppl 3): 1S-101S.
3. Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ. Cardiovascular Survey Methods. Geneva: World Health Organization, 1982.
4. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, et al. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project: registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. Circulation 1994; 90: 583-612.
5. Asplund K, Bonita R, Kuulasmaa K, et al. Multinational comparisons of stroke epidemiology. Evaluation of case ascertainment in the WHO MONICA Stroke Study. World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. Stroke 1995; 26: 355-60.
6. 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.
7. Jackson R. Updated New Zealand cardiovascular disease risk-benefit prediction guide. BMJ 2000; 320: 709-10.
8. 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.
9. Le nuove note CUF: Nota 13. Ministero della Sanità Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza. Bollettino di Informazione sui Farmaci 2000; n 5-6: 7-9.
10. Cox DR. Regression models and life tables. J R Stat Soc B 1972; 34: 187-220.
11. Campbell G. Advances in statistical methodology for the evaluation of diagnostic laboratory tests. Stat Med 1994; 13: 499-508.
12. Yeo W, Yeo KR. Coronary risk versus cardiovascular risk for treatment decisions in mild hypertension. J Cardiovasc Risk 2002; 9: 275-80.

Appendice

Gruppo di Ricerca del Progetto CUORE - Studi Longitudinali

- S. Giampaoli, L. Palmieri, F. Dima, C. Lo Noce, A. Santaquilani, P. Caiola De Sanctis, F. Pannozzo, F. Seccareccia, A.M. Giannelli, M. Trojani, Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma
- G. Cesana, R. Sega, S. Sarman, C. Fornari, G. Corrao, L. Bolognesi, Centro Ricerche Patologia Cronico-Degenerativa, Università degli Studi Milano-Bicocca, Monza (MI)
- M.M. Ferrario, P. Chiodini, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università degli Studi dell'Insubria, Varese
- D. Vanuzzo, L. Pilotto, L. Mauro, M. Martini, F. Mattiussi, G. Picco, E. Cossio, S. Micossi, Centro di Prevenzione Cardiovascolare, ASS4 Medio Friuli e Agenzia Regionale della Sanità del Friuli-Venezia Giulia, Udine
- S. Panico, E. Celentano, A. Mattiello, R. Galasso, M. Del Pezzo, M. Santucci de Magistris, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi "Federico II", Napoli