

Il rischio di primo evento cardiovascolare maggiore nella donna italiana: risultati del Progetto CUORE

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

*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi "Federico II", Napoli, *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 Scienze Cliniche e Biologiche, Università degli Studi dell'Insubria, Varese*

(Ital Heart J 2004; 5 (Suppl 8): 59S-63S)

© 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

La malattia cardiovascolare aterosclerotica è ancora oggi in Italia la patologia per la quale le donne muoiono di più: il peso complessivo di queste malattie sul totale dei decessi è pari al 44%. Nella popolazione italiana la mortalità per malattie cardiovascolari ha un andamento temporale simile a quello di altri paesi economicamente privilegiati. I tassi di mortalità sono diminuiti nelle ultime due decadi con un contemporaneo effetto favorevole sulla speranza di vita delle donne italiane: negli ultimi 15 anni queste hanno "guadagnato" 1 anno di vita ogni 3 anni (www.istat.it). La diminuzione della mortalità è stata ascritta sia alla diffusione di una cultura dell'intervento preventivo individuale sui fattori di rischio sia all'elevata efficacia raggiunta da alcune terapie sugli eventi cardiovascolari (basta pensare alla terapia trombolitica per l'infarto del miocardio in fase acuta)^{1,2}.

Tuttavia, ad una diminuzione di mortalità di queste dimensioni, non corrisponde una paragonabile diminuzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari, sia di infarto del miocardio sia di ictus cerebrale. La morbosità dunque non diminuisce come potrebbe: si stima che ogni giorno, nella popolazione femminile di 25-74 anni, nel 2000 si siano verificati 30 nuovi casi al giorno, quindi 1 caso ogni 48 min (www.cuore.iss.it). Specificamente per la donna, c'è l'aggravante che le malattie cardiovascolari, e soprattutto la cardiopatia ischemica, sono percepite

come meno rilevanti rispetto agli uomini, sia dalla popolazione comune che spesso anche dal personale sanitario, per cui sia in fase di possibile intervento sui fattori di rischio sia per quanto riguarda i tempi diagnostici di eventi rilevanti le donne risultano svantaggiate^{3,4}. Probabilmente questo fenomeno ha anche un effetto sulla prognosi dell'infarto miocardico acuto nella donna, la cui letalità entro i primi 28 giorni è più alta di quella degli uomini. A questa probabile "sottovalutazione", insieme al fatto che le donne vanno incontro ad eventi coronarici in misura inferiore agli uomini < 70 anni (mediamente 4 volte in meno), può essere attribuito il ritardo con cui gli studi epidemiologici sulla malattia cardiovascolare nella donna sono stati avviati. Ancora oggi, le informazioni sull'eziologia delle malattie cardiovascolari nella donna, per quanto coerenti con quelle sugli uomini, fanno affidamento su coorti di numero ridotto rispetto a quelle maschili. Uno degli obiettivi originali raggiunti dall'analisi degli studi longitudinali del Progetto CUORE è proprio l'identificazione della funzione di rischio di primo evento coronarico e cerebrovascolare fatale e non fatale per la predizione a 10 anni a partire da un pool di coorti di una numerosità molto elevata. Si è potuto così costruire una carta del rischio ed un punteggio individuale di rischio per la donna italiana a partire da coorti, arruolate e visitate con procedure di elevata standardizzazione, osservate in tem-

pi relativamente recenti, provenienti da popolazioni abitanti in differenti aree geografiche del paese. La carta e il punteggio si riferiscono al rischio per eventi cardiovascolari maggiori fatali e non fatali (infarto del miocardio, ictus, morte coronarica e interventi di rivascolarizzazione). Questi eventi sono stati tracciati in un periodo relativamente lungo che ha permesso di svilupparne un numero sufficiente da dare stabilità alle stime di predizione. Le funzioni di rischio dipendono da tre elementi: i valori di popolazione dei fattori di rischio (ad esempio media dei valori della colesterolemia e della pressione arteriosa nella popolazione), i coefficienti di rischio, che attribuiscono un peso eziologico ad ogni singolo fattore, e la probabilità di sopravvivere senza la malattia della stessa popolazione. Tutte queste componenti sono diverse nelle differenti popolazioni o coorti generazionali. In questo articolo viene descritta l'analisi per la valutazione del punteggio individuale delle donne di 35-69 anni, disponibile sul sito web www.cuore.iss.it. Per le carte si rinvia al dettaglio dell'Atlante Italiano delle Malattie Cardiovascolari, II edizione 2004⁵ e ad un recente articolo⁶.

Le coorti, i fattori di rischio e gli eventi

In questa analisi sono state utilizzate dodici coorti femminili. Il dettaglio è riportato nella tabella I. Le coorti erano parte di uno stesso studio (MONICA) oppure erano state analizzate sulla base di dati raccolti con procedure e metodologie standardizzate e confrontabili con quelle del Progetto MONICA^{7,8}. Il totale delle donne osservate è stato di 13 127, esenti da precedente evento cardiovascolare, per un periodo mediano di 8 anni di follow-up, che hanno prodotto 328 primi eventi coronarici o cerebrovascolari.

Il punteggio di rischio individuale specifico per le donne si basa su sette fattori: età, storia di diabete, abi-

tudine al fumo di sigaretta, pressione arteriosa sistolica, colesterolemia totale e HDL, terapia antipertensiva. 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, 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 con antipertensivi erano state raccolte attraverso un questionario standard.

Per l'identificazione degli eventi sono state individuate le persone che si erano ammalate o che erano 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. Attraverso una valutazione codificata delle cartelle cliniche raccolte sono state validate le diagnosi di interesse per questa analisi. Le coorti MATISS 1984 e 1987

Tabella I. Caratteristiche principali delle coorti femminili componenti il Progetto CUORE.

Centro - coorte	Età (anni)	Linea di base (anni)	Numerosità (n)	Follow-up mediano (anni)	Eventi cardiovascolari
Brianza - MONICA 1° studio	35-64	1986-1987	657	12.1	24
Brianza - MONICA 2° studio	35-64	1989-1990	639	9.2	11
Brianza - MONICA 3° studio	35-64	1993-1994	604	4.7	5
Brianza - Studio PAMELA	35-69	1990-1993	723	7.5	14
Friuli - MONICA 1° studio	35-64	1986	732	16.7	38
Friuli - MONICA 2° studio	35-64	1989	693	13.6	22
Friuli - MONICA 3° studio	35-64	1994	665	8.5	13
Friuli - Emostatico	45-64	1995-1996	184	7.0	2
Roma - MATISS '83 studio	35-69	1983-1984	1401	18.7	97
Roma - MATISS '87 studio	35-69	1986-1987	1214	15.7	59
Roma - MATISS '93 studio	35-69	1993-1995	672	8.2	5
Napoli - ATENA	35-69	1993-1997	4943	6.7	38
Totale	35-69	1983-1997	13 127	8.0	328

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, ai medici curanti.

Per gli 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 quali diabete (ICD9 250), ipertensione arteriosa (ICD9 401-405) o altra malattia coronarica non specificata (ICD9 420-429) purché accompagnati da codice di malattia ischemica del cuore (ICD9 410-414) in causa secondaria; per gli eventi non fatali sono stati validati gli eventi dimessi con diagnosi di infarto miocardico (ICD9 410) e altre forme acute e subacute di malattia ischemica del cuore (ICD9 411), e di 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-OMS⁸, 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 (argomenti 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.

Per gli eventi cerebrovascolari è stata utilizzata una procedura analoga a quella usata per gli eventi coronarici. Sono state identificate le persone che si erano ammalate o che erano decedute a causa di una malattia cerebrovascolare maggiore, in particolare ictus emorragico o ischemico fatale e non fatale, o per rivascolarizzazione. Sono stati validati 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 rivascolariz-

zazione (angioplastica ICD9CM 38.12). Gli eventi sono stati validati seguendo i criteri diagnostici del progetto MONICA-OMS⁹. Sono stati classificati come eventi i casi con segni clinici a rapido sviluppo di disturbo della funzione cerebrale focale o globale, di durata > 24 ore o con decesso senza causa apparentemente diversa dall'origine vascolare. Sono stati inclusi nell'analisi gli eventi cerebrovascolari classificati come sicuri e gli interventi di rivascolarizzazione.

Il ruolo dei fattori di rischio utilizzati per calcolare il punteggio individuale

Nella tabella II sono riportati gli hazard ratio di alcune categorie dei fattori di rischio utilizzati per comporre il punteggio di rischio individuale, aggiustati per età e per coorte. In sintesi i risultati sono i seguenti:

- a) nelle categorie crescenti di pressione arteriosa sistolica un rilevante aumento di rischio statisticamente significativo (64% in più rispetto alla categoria di pressione sistolica ≤ 120 mmHg) già a livelli di pressione compresi tra 140 e 159 mmHg, per diventare di notevoli dimensioni per le donne con oltre 160 mmHg o soggette a terapia antipertensiva (che appare come un indicatore di severità di malattia ipertensiva);
- b) la frazione di colesterolo legata alle HDL è l'indicatore di rischio maggiormente rilevante per quanto riguarda i lipidi ematici: un HDL ≥ 60 mg/dl indica un rischio cardiovascolare dimezzato rispetto ai valori < 40 mg/dl;
- c) l'abitudine al fumo di sigaretta procura un rischio di eventi cardiovascolari di oltre il doppio rispetto al non fumare;
- d) il diabete mellito aumenta il rischio dell'82% rispetto all'assenza della malattia;
- e) il trattamento antipertensivo si conferma, come in altre analoghe analisi riportate in letteratura un indicatore di rischio importante, probabilmente perché marcatore di severità della condizione di ipertensione.

Nella tabella III sono riportati i coefficienti (beta) e gli errori standard dei fattori di rischio utilizzati per calcolare il punteggio individuale. 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 e migliorato di una propria deviazione standard alla linea base e i rispettivi limiti di confidenza. Da questa osservazione si evince il potenziale associato al cambiamento dei singoli fattori.

Per la computazione del punteggio individuale (calcolabile sul sito www.cuore.iss.it) sono stati stimati i coefficienti predittivi delle variabili dicotomiche (fumo, diabete, terapia antipertensiva) o di fattori di rischio continui (età, pressione arteriosa sistolica, colesterole-

Tabella II. Eventi cardiovascolari nelle coorti femminili del Progetto CUORE: numerosità, persone/anno, numero di eventi, tasso di incidenza in 10 anni, hazard ratio (HR) (e limiti di confidenza-LC), aggiustati per età e per coorte in categorie dei fattori di rischio utilizzati nell'algoritmo del punteggio CUORE.

	Numerosità (n)	Persone/anno	N. eventi	Tassi di incidenza per 1000 in 10 anni*	HR	LC 95%	
Tasso generale	13 127	129 747	328	30.8	-	-	-
Pressione sistolica (mmHg)							
≤ 120	3452	33 196	25	19.1	1.00	-	-
121-139	4171	40 522	49	23.6	1.17	0.72	1.91
140-159	2523	26 054	67	28.6	1.64	1.02	2.64
≥ 160 o trattate	2943	29 496	186	54.4	3.40	2.18	5.31
Fumo di sigaretta							
Mai/ex-fumatrici	9656	99 957	254	30.4	1.00	-	-
Correnti	3380	28 417	73	31.8	2.07	1.57	2.72
Colesterolemia totale (mg/dl)							
< 200	3450	35 798	56	32.6	1.00	-	-
200-239	4678	46 374	101	29.9	1.01	0.72	1.40
≥ 240	4913	46 495	163	34.3	1.31	0.96	1.79
Colesterolemia HDL (mg/dl)							
< 40	915	10 008	43	54.0	1.00	-	-
40-59	5936	61 322	175	35.1	0.71	0.51	0.99
≥ 60	6159	57 059	99	20.3	0.53	0.37	0.76
Diabete mellito							
No	12 311	120 071	273	27.9	1.00	-	-
Sì	490	4924	34	54.0	1.82	1.27	2.60
Trattamento antipertensivo							
No	11 135	110 085	197	26.2	1.00	-	-
Sì	1894	18 282	130	60.3	2.49	1.98	3.13

* tasso standardizzato per età (popolazione europea 1995) per 1000 donne in 10 anni.

Tabella III. Potenzialità del cambiamento dei singoli fattori sul rischio cardiovascolare a 10 anni nelle donne del Progetto CUORE (35-69 anni).

Variabili	Coefficientsi aggiustati per età e coorte			Hazard ratio			
	Coeff.	p	ES	Livello più sfavorevole*	LC 95%	Livello più favorevole**	LC 95%
Età (anni)	0.1029	< 0.001	0.0073	2.40	2.12-2.70	0.42	0.37-0.47
Pressione sistolica (mmHg)	0.0200	< 0.001	0.0022	1.55	1.41-1.71	0.64	0.58-0.71
Colesterolemia totale (mg/dl)	0.0035	< 0.01	0.0013	1.17	1.05-1.31	0.85	0.77-0.95
Colesterolemia HDL (mg/dl)	-0.0159	< 0.001	0.0042	1.28	1.13-1.45	0.78	0.69-0.89
Glicemia a digiuno (mg/dl)***	0.0093	< 0.001	0.0017	1.23	1.14-1.33	0.81	0.75-0.87
Diabete (sì, no)	0.5973	< 0.01	0.1834	1.82	1.27-2.60	0.55	0.38-0.79
Fumo di sigaretta (sì, no)	0.7266	< 0.001	0.1406	2.07	1.57-2.72	0.48	0.37-0.64
Trattamento antipertensivo (sì, no)	0.9107	< 0.001	0.1169	2.49	1.98-3.13	0.40	0.32-0.51

ES = errore standard; LC = limiti di confidenza. * in caso di variabili continue, hazard ratio del livello peggiore di 1 DS; per le variabili dicotomiche, sì vs no; ** in caso di variabili continue, hazard ratio del livello migliore di 1 DS; per le variabili dicotomiche, no vs sì; *** n = 6673.

mia totale e HDL), utilizzando il modello degli azzardi proporzionali di Cox, che tiene conto del contributo dei singoli fattori e del periodo di esposizione. I dati sono stati anche aggiustati per coorte per minimizzare il possibile effetto dovuto ad alcune caratteristiche tipiche dei singoli centri; nel caso dell'analisi delle coorti femminili, qui riportate, l'aggiustamento ha tenuto conto essenzialmente del ruolo della coorte napoletana che costituisce il 40% dell'intero pool di coorti.

Commento finale

L'utilizzo del punteggio individuale di rischio per le donne italiane appare possibile in maniera accurata ed affidabile sulla base dei risultati qui presentati. Questo risultato è assolutamente originale, anche in confronto a quanto disponibile nella letteratura internazionale¹⁰ e può costituire un importante riferimento anche per popolazioni femminili dell'area mediterranea europea con

caratteristiche simili a quelle della popolazione femminile italiana.

Bibliografia

1. Giampaoli S, Panico S, Meli P, et al. Fattori di rischio cardiovascolare nella donna in menopausa. *Ital Heart J Suppl* 2000; 1: 1180-7.
2. Stampfer MJ, Frank B, Hu MD, et al. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 2000; 343: 16-22.
3. Pilote L, Hlatky MA. Attitudes of women toward hormone therapy and prevention of heart disease. *Am Heart J* 1995; 129: 1237-8.
4. Panico S, Dello Iacovo R, Celentano E, et al. Progetto ATENA, a study on etiology of major chronic diseases in women: design, rationale, and objectives. *Eur J Epidemiol* 1992; 8: 601-8.
5. Atlante Italiano delle Malattie Cardiovascolari, II edizione. *Ital Heart J* 2004; 5 (Suppl 3): 1S-101S.
6. 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.
7. Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ. *Cardiovascular survey methods*. Geneva: World Health Organization, 1982.
8. 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.
9. 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.
10. Bollettino di Informazione sui Farmaci. Ministero della Salute; Anno XI, n. 1, 2004.

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