

Studi osservazionali L'identificazione degli individui ad elevato rischio coronarico nella popolazione italiana: indicazioni dall'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare

Simona Giampaoli, Salvatore Panico*, Luigi Palmieri, Nicola Magrini**, Marco Ferrario***, Sergio Pede[§], Diego Vanuzzo^{§§}, a nome del Gruppo di Ricerca dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare (vedi Appendice)

Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma, *Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi "Federico II", Napoli, **CeVEAS, Azienda Sanitaria Locale, Modena, ***Dipartimento di Medicina Clinica, Prevenzione e Biotecnologie Sanitarie, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Monza (MI), [§]Servizio di Cardiologia, Ospedale Melli, S. Pietro Vernotico (BR), ^{§§}Centro per la Lotta contro le Malattie Cardiovascolari, ASS4 Medio Friuli, Agenzia Regionale della Sanità del Friuli-Venezia Giulia, Udine

Key words:
Absolute global coronary risk;
Risk function.

Background. The absolute global coronary risk has recently been introduced as an indicator of the incidence predicted by the main risk factors. It offers numerous options for the treatment of individuals at high risk. The identification of the absolute global coronary risk is produced through the application of functions obtained by longitudinal studies; their adequacy depends on the characteristics of the population from which they were estimated. The aim of this work was to evaluate the impact of the application of the absolute global coronary risk evaluation using the chart of risk proposed to the Italian physicians and to compare it with the results obtained from the application of other risk functions.

Methods. The database of the Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare (OEC), consisting of men and women aged 35-74 years, has been considered as being representative of the Italian population. The individual risk has been computed using the functions and coefficients from the Framingham study, the PROCAM study and the Seven Countries Study-Italy. The prevalence of high risk factors has been estimated on the basis of the recommendations on coronary prevention of the Task Force of the European Societies.

Results. The prevalence of high risk factors estimated by the Framingham function is 23.7% among men and 3.8% among women aged 35-74 years. In men aged 35-64 years, this estimated prevalence decreases from 14.2 to 8.7% when the Framingham function is adjusted using the mean value of the risk factors of the OEC, to 5.2% when the PROCAM function is applied, and to 1.1% when the function of the Seven Countries Study-Italy is employed.

Conclusions. The application of the risk function suggested to the Italian physicians implies that more than 2 700 000 men and more than 500 000 women aged 35-74 years are potential candidates for treatment with lipid-lowering drugs. The comparison between the use of different functions in the OEC sample produces high numerical differences. The over-evaluation of the individual at high risk implies significant human and social costs. It is therefore essential to determine risk functions and coefficients derived from recent Italian studies including all age groups, both sexes and taking into account the different geographic characteristics of our country.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (10): 1098-1106)

© 2001 CEPI Srl

Ricerca realizzata nell'ambito dell'accordo di collaborazione tra l'Istituto Superiore di Sanità - Progetto CUORE - Epidemiologia e Prevenzione delle Malattie Ischemiche del Cuore - del Ministero della Sanità - e l'ANMCO, Area Prevenzione - educational grant della Pfizer.

Ricevuto il 29 maggio 2001; accettato il 19 luglio 2001.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Simona Giampaoli

Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica
Istituto Superiore di Sanità
Viale Regina Elena, 299
00161 Roma
E-mail: sgiamp@iss.it

Introduzione

L'identificazione degli individui a rischio coronarico elevato è uno degli obiettivi principali della prevenzione primaria ed è un atto che coinvolge pienamente la professionalità dei medici di medicina generale e degli specialisti. L'identificazione dei soggetti ad elevato rischio ha lo scopo di attivare una serie di azioni per ridurre i fattori di rischio modificabili che vanno dallo stile di vita all'intervento farmacologico quando indicato.

Per orientare queste azioni in Europa, negli Stati Uniti e in Nuova Zelanda sono state stilate linee guida per la prevenzione dei nuovi eventi coronarici¹⁻⁴. Molto spesso queste linee guida sono intese come prevenzione del rischio cardiovascolare, anche se di fatto solo le neozelandesi si indirizzano specificamente a questo.

La novità metodologica di questi ultimi anni è l'introduzione del concetto di rischio coronarico globale assoluto. Alla fine degli anni '80 le linee guida sulla prevenzione

della malattia coronarica e cardiovascolare si fondavano sul trattamento di singoli fattori di rischio^{5,6}; a rischio aumentato erano considerati, ad esempio, individui con valori elevati di pressione arteriosa o di colesterolemia e il trattamento era basato sulla valutazione dei singoli fattori; una posizione resa possibile dall'evidenza derivata dagli studi di coorte e consolidata dai risultati dei trial clinici⁷⁻⁹.

L'evoluzione metodologica ha comportato l'attenzione al valore assoluto di rischio coronarico, indicatore dell'incidenza della malattia in determinate categorie di individui, prevedibile sulla base dei livelli noti dei principali fattori di rischio. Il rischio coronarico globale assoluto, che rispecchia l'eziologia multifattoriale della malattia coronarica, può essere stimato per ogni individuo a partire da più fattori di rischio misurati. Inoltre, offre opzioni multiple al "trattamento" degli individui a rischio elevato: la modificazione di ciascuno dei singoli fattori può infatti influenzare in maniera prevedibile il rischio assoluto. Questa possibilità facilita il rispetto delle preferenze del soggetto, considerando le caratteristiche di asintomaticità clinica della gran parte delle condizioni di rischio.

Per identificare gli individui a rischio elevato, sulla base del rischio coronarico globale assoluto, è indispensabile utilizzare funzioni di rischio che derivino dall'analisi multivariata di studi di coorte. Ciò implica la necessità di avere un numero adeguato di soggetti rappresentativi della popolazione, esenti dalla manifestazione clinica della malattia, con misure standardizzate degli ipotizzati fattori di rischio, seguiti per un congruo numero di anni, su cui rilevare e validare gli eventi incidenti.

Nel caso della coronaropatia la quasi totalità degli studi di incidenza rinvenibili nella letteratura internazionale identifica alcuni fattori che risultano avere coerentemente un peso predittivo e significativo nelle analisi statistiche. Tra questi i fattori metabolici (colesterolemia totale, colesterolemia LDL, colesterolemia HDL, diabete mellito), emodinamici (pressione arteriosa), o legati allo stile di vita (abitudine al fumo di sigarette), oltre all'età e al genere di appartenenza, cui a volte viene aggiunta la storia personale di evento cardiovascolare pregresso (ma quest'ultimo caso riguarda la prevenzione secondaria). Naturalmente anche altri fattori sono stati rinvenuti come importanti nel definire il rischio coronarico, ma il loro peso individuale viene utilizzato nelle funzioni di rischio meno frequentemente (tra questi la familiarità per eventi precoci, l'indice di massa corporea e la trigliceridemia), o raramente (le abitudini alimentari, la sedentarietà, la fibrinogenemia). Tuttavia, ragioni di ordine metodologico, come la collinearità tra alcuni dei fattori più coerentemente significativi e gli altri, e ragioni pratiche, come la disponibilità di funzioni complesse ottenute sulla base di osservazioni in tempi lunghi, hanno reso le funzioni con i fattori "classici" le più utilizzate per l'identificazione del rischio coronarico globale assoluto individuale.

L'appropriatezza di uso delle funzioni di rischio dipende dalle caratteristiche del rischio della popolazione da cui derivano gli individui ai quali la funzione viene applicata. La notazione matematica che caratterizza la funzione di rischio include sia i valori di popolazione dei fattori di rischio (ad esempio le medie), sia i coefficienti che identificano il peso predittivo dei singoli fattori, sia la probabilità di ammalarsi da parte della popolazione stessa. Tutti questi indici possono essere diversi da popolazione a popolazione, ponendo quindi un reale problema di applicabilità di funzioni "estranee" ad una certa popolazione.

In questo articolo si valuta l'impatto dell'applicazione della valutazione del rischio coronarico globale assoluto attraverso le carte del rischio proposte ai medici italiani¹⁰ e si confronta con quello ottenuto da altre funzioni di rischio potenzialmente applicabili¹¹⁻¹⁴. Per far questo, è stato utilizzato il database osservazionale del campione di popolazione italiana dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare (OEC), parte integrante del Progetto CUORE, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (www.cuore.iss.it). L'obiettivo è quello di fornire elementi di riflessione su quali possano essere i problemi umani e sociali sollevati dagli strumenti di identificazione utilizzabili e sulla strategia da mettere a punto per ottimizzare le procedure di screening in prevenzione primaria.

Materiali e metodi

Metodologia di arruolamento del campione dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare. La coorte è costituita da individui di ambo i sessi arruolati attraverso i Centri dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri diffusi omogeneamente sul territorio nazionale. Ogni Centro aveva la responsabilità di arruolare 200 soggetti scelti in modo casuale fra i residenti del comune di età compresa fra 35 e 74 anni; ad ogni Centro sono state fornite tre liste di numeri casuali, contenenti 25 soggetti per ogni decennio di età e sesso, estratti in base alla composizione demografica del comune a cui apparteneva il Centro; se un soggetto della prima lista non risultava disponibile si passava all'invito del corrispondente soggetto della seconda lista; se anche questo risultava non arruolabile si passava a chiamare quello corrispondente della terza lista. La procedura adottata suggerita nel manuale delle operazioni del progetto MONICA (MONItoring Cardiovascular diseases) è quella attualmente più diffusa quando non è possibile arruolare un campione rappresentativo sull'intero territorio nazionale; pertanto i risultati ottenuti si riferiscono ad un campione rappresentativo dei singoli comuni, la cui diffusione sul territorio nazionale può fornire una buona rappresentazione della popolazione italiana.

I dati sono stati raccolti da operatori sanitari opportunamente addestrati e durante le operazioni di screen-

ing sono stati sottoposti al controllo di qualità per la rilevazione delle misurazioni. Le procedure e le metodologie per la raccolta dei fattori di rischio, derivate dal Progetto MONICA e dal Cardiovascular Survey Methods, sono state ampiamente descritte in precedenti articoli¹⁵⁻²⁰.

Modalità di applicazione delle funzioni usate nella simulazione. Nel campione dell'OEC sono disponibili, tra l'altro, le variabili considerate nelle funzioni di rischio per cardiopatia coronarica derivate dal Framingham, dal PROCAM e dal Seven Countries Study-Italia^{11-14,21}. È stato così possibile calcolare il rischio individuale a 10 anni per ciascun soggetto del campione, utilizzando la funzione e i coefficienti stimati dallo studio Framingham^{11,12}, cioè quelli suggeriti dalle Società Scientifiche europee¹; la funzione prevede per ogni soggetto il calcolo del rischio utilizzando i seguenti fattori: età, sesso, pressione arteriosa sistolica, colesterolemia totale, colesterolemia HDL, fumo di sigarette e diabete.

La funzione PROCAM¹³, disponibile nel sito web www.chd-taskforce.com per calcolare il rischio di evento coronarico ad 8 anni, è stata opportunamente modificata secondo le indicazioni degli autori per il calcolo del rischio a 10 anni. Le variabili utilizzate sono state: età, sesso, pressione arteriosa sistolica, colesterolemia LDL, colesterolemia HDL, fumo di sigarette, diabete, trigliceridi e familiarità per evento coronarico precoce (sotto i 60 anni). La funzione Seven Countries Study-Italia è stata applicata per il calcolo del rischio di evento coronarico a 10 anni seguendo le indicazioni di Menotti et al.¹⁴ e considerando i fattori età, pressione arteriosa sistolica, numero di sigarette fumate al giorno e colesterolemia totale.

È stato inoltre calcolato il rischio dei singoli individui attraverso una modifica della funzione Framingham, sostituendo le medie originali delle variabili utilizzate nel modello con le medie del campione di popolazione dell'OEC. Questo tentativo è stato effettuato ipotizzando che i coefficienti di rischio della funzione di Framingham siano analoghi a quelli derivabili da una popolazione con le medie delle variabili identiche a quelle della popolazione OEC, e con la stessa probabilità di sopravvivere alla cardiopatia coronarica. Quest'ultima simulazione è stata realizzata con l'intento di "smascherare" i limiti di applicazione di una funzione di rischio ad una popolazione diversa da quella dalla quale la funzione sia derivata.

Una volta calcolato il rischio individuale per tutti i soggetti partecipanti all'indagine applicando le varie funzioni, è stata calcolata la prevalenza in varie categorie di rischio secondo quanto definito nelle linee guida europee¹: A) rischio $\geq 20\%$; B) rischio $\geq 20\%$ e suscettibilità di trattamento ipocolesterolemizzante (colesterolo ≥ 190 mg/dl); C) rischio $\geq 20\%$ e suscettibilità di trattamento antipertensivo (pressione arteriosa ≥ 140 e/o 90 mmHg). I risultati sono presentati in termini percentuali ed assoluti, immaginando i dati applicabili a

tutta la popolazione italiana e disaggregando per appartenenza a specifica area geografica.

Per le finalità di questo articolo, la funzione Framingham originale, cioè quella suggerita ai medici italiani, è stata applicata a uomini e donne di età compresa tra 35 e 74 anni, in modo da avere indicazioni sulla dimensione numerica degli individui ad aumentato rischio. Le altre funzioni sono state applicate solo agli uomini di età compresa tra 35 e 64 anni, in quanto i coefficienti erano applicabili e confrontabili per questa fascia di età e sesso.

Lo studio di Framingham infatti è l'unico che ha prodotto coefficienti specifici per le donne; lo studio PROCAM si limita agli uomini fino a 65 anni e il Seven Countries Study-Italia agli uomini. In questo modo era possibile ottenere il massimo di efficienza e validità della comparazione proposta.

Risultati

Nella tabella I sono riportate, nelle varie classi di età, per grandi aree geografiche italiane e nei due sessi, le prevalenze degli individui a rischio coronarico elevato, degli individui a rischio elevato e suscettibili di trattamento con ipolipidizzanti o antipertensivi, identificati attraverso l'uso della funzione Framingham.

Il dato più evidente è la cospicua differenza di individui a rischio nei due sessi in tutte le fasce di età. Inoltre, tra le donne, quelle abitanti l'area geografica più tipicamente mediterranea appaiono a rischio più elevato delle altre aree. Questi dati, assumendo come riportabile alla popolazione italiana di pari età il pool dei campioni randomizzati dell'OEC, danno l'idea della dimensione numerica degli uomini e delle donne potenzialmente a rischio elevato, coinvolgibili in trattamento farmacologico per abbassare a livelli convenienti la colesterolemia e la pressione arteriosa.

Il confronto tra le prevalenze ottenute con le diverse funzioni di rischio per gli uomini di 35-64 anni e gli effetti dell'applicazione delle differenti funzioni alla popolazione italiana, in termini di individui coinvolti, sono riportati nella tabella II. È evidente che l'uso di funzioni differenti può modificare notevolmente il quadro. I valori sono più bassi di quelli ottenuti con l'applicazione della funzione originale Framingham, se a tale funzione si applicano le medie dei fattori di rischio identificati dall'OEC. Si abbassano ulteriormente se si applica la funzione derivata dal PROCAM ed ancor più se si applica la funzione derivata dal Seven Countries Study-Italia.

Discussione

I risultati di questo esercizio di simulazione stimolano alcune riflessioni, soprattutto per i medici che si apprestano ad introdurre nel loro bagaglio professiona-

Tabella I. Stima della prevalenza degli individui appartenenti alla popolazione italiana con rischio coronarico $\geq 20\%$ in 10 anni (A), rischio $\geq 20\%$ combinato con ipercolesterolemia (B) ed ipertensione (C), suscettibili di trattamento farmacologico, stimata secondo la funzione di rischio Framingham, per area geografica, fascia di età e sesso.

	Uomini						Donne							
	Popolazione 1997		A	B	C	Popolazione 1997	A	B	C	Popolazione 1997		A	B	C
35-44 anni														
Nord	1 862 290	22 347 (1.2)	22 347 (1.2)	22 347 (1.2)	16 761 (0.9)	1 801 891	-	-	-					
Centro	780 863	16 398 (2.1)	16 398 (2.1)	16 398 (2.1)	10 932 (1.4)	784 670	-	-	-					
Sud e Isole	1 414 887	31 128 (2.2)	31 128 (2.2)	31 128 (2.2)	12 734 (0.9)	1 442 457	-	-	-					
Totale	4 058 040	69 873 (1.7)	69 873 (1.7)	69 873 (1.7)	40 427 (1.0)	4 029 018	-	-	-					
45-54 anni														
Nord	1 733 840	168 182 (9.7)	168 182 (9.7)	149 110 (8.6)	76 289 (4.4)	1 748 739	5246 (0.3)	5246 (0.3)	5246 (0.3)					5246 (0.3)
Centro	722 015	75 090 (10.4)	75 090 (10.4)	75 090 (10.4)	46 931 (6.5)	749 707	4498 (0.6)	-	-					-
Sud e Isole	1 222 983	163 880 (13.4)	163 880 (13.4)	157 765 (12.9)	63 595 (5.2)	1 245 310	26 152 (2.1)	26 152 (2.1)	26 152 (2.1)					16 189 (1.3)
Totale	3 678 838	407 152 (11.1)	407 152 (11.1)	381 965 (10.4)	186 815 (5.1)	3 743 756	35 896 (1.0)	31 398 (0.8)	31 398 (0.8)					21 435 (0.6)
55-64 anni														
Nord	1 604 560	531 109 (33.1)	531 109 (33.1)	481 368 (30.0)	216 616 (13.5)	1 713 161	82 232 (4.8)	82 232 (4.8)	82 232 (4.8)					27 411 (1.6)
Centro	668 498	244 670 (36.6)	244 670 (36.6)	191 859 (28.7)	65 513 (9.8)	727 974	48 774 (6.7)	48 774 (6.7)	48 774 (6.7)					17 471 (2.4)
Sud e Isole	1 030 044	311 073 (30.2)	311 073 (30.2)	245 150 (23.8)	83 434 (8.1)	1 130 990	134 588 (11.9)	134 588 (11.9)	134 588 (11.9)					65 597 (5.8)
Totale	3 303 102	1 086 852 (32.9)	1 086 852 (32.9)	918 377 (27.8)	365 563 (11.1)	3 572 125	265 594 (7.4)	265 594 (7.4)	265 594 (7.4)					110 479 (3.1)
65-74 anni														
Nord	1 195 286	743 468 (62.2)	743 468 (62.2)	619 158 (51.8)	282 087 (23.6)	1 543 673	72 553 (4.7)	67 922 (4.4)	67 922 (4.4)					27 786 (1.8)
Centro	540 015	347 770 (64.4)	347 770 (64.4)	290 528 (53.8)	77 762 (14.4)	666 235	47 303 (7.1)	47 303 (7.1)	47 303 (7.1)					21 320 (3.2)
Sud e Isole	832 183	575 038 (69.1)	575 038 (69.1)	451 043 (54.2)	162 276 (19.5)	1 030 099	127 732 (12.4)	109 190 (10.6)	109 190 (10.6)					42 234 (4.1)
Totale	2 567 484	1 666 276 (64.9)	1 666 276 (64.9)	1 360 729 (53.0)	522 125 (20.3)	3 240 007	247 588 (7.6)	224 415 (6.9)	224 415 (6.9)					91 340 (2.8)
Totale 35-74 anni	13 607 464	3 230 153 (23.7)	3 230 153 (23.7)	2 730 944 (20.1)	1 114 930 (8.2)	14 584 906	549 078 (3.8)	521 407 (3.6)	521 407 (3.6)					223 254 (1.5)

I valori tra parentesi sono espressi in percentuale. A = rischio $\geq 20\%$; B = rischio $\geq 20\%$, colesterolo ≥ 190 mg/dl (o 5 mmol/l); C = rischio $\geq 20\%$, pressione arteriosa sistolica ≥ 140 mmHg o pressione arteriosa diastolica ≥ 90 mmHg.

Tabella II. Stima della prevalenza degli individui appartenenti alla popolazione italiana con rischio coronarico $\geq 20\%$ in 10 anni (A), rischio $\geq 20\%$ combinato con ipercolesterolemia (B) ed ipertensione (C), suscettibili di trattamento farmacologico, stimata secondo diverse funzioni di rischio, per area geografica e fascia di età negli uomini.

	Popolazione 1997	Framingham (originale)						Framingham (OEC)						PROCAM						Seven Countries							
		A		B		C		A		B		C		A		B		C		A		B		C			
35-44 anni																											
Nord	1 862 290	22 347 (1.2)	22 347 (1.2)	16 761 (0.9)	5587 (0.3)	5587 (0.3)	5587 (0.3)	5587 (0.3)	5587 (0.3)	5587 (0.3)	5587 (0.3)	5587 (0.3)	5587 (0.3)	5587 (0.3)	5587 (0.3)	5587 (0.3)	5587 (0.3)	5587 (0.3)	5587 (0.3)	5587 (0.3)	5587 (0.3)	5587 (0.3)	5587 (0.3)	5587 (0.3)	5587 (0.3)	5587 (0.3)	
Centro	780 863	16 398 (2.1)	16 398 (2.1)	10 932 (1.4)	10 932 (1.4)	10 932 (1.4)	10 932 (1.4)	10 932 (1.4)	10 932 (1.4)	10 932 (1.4)	10 932 (1.4)	10 932 (1.4)	10 932 (1.4)	10 932 (1.4)	10 932 (1.4)	10 932 (1.4)	10 932 (1.4)	10 932 (1.4)	10 932 (1.4)	10 932 (1.4)	10 932 (1.4)	10 932 (1.4)	10 932 (1.4)	10 932 (1.4)	10 932 (1.4)	10 932 (1.4)	
Sud e Isole	1 414 887	31 128 (2.2)	31 128 (2.2)	12 734 (0.9)	5660 (0.4)	5660 (0.4)	5660 (0.4)	5660 (0.4)	5660 (0.4)	5660 (0.4)	5660 (0.4)	5660 (0.4)	5660 (0.4)	5660 (0.4)	5660 (0.4)	5660 (0.4)	5660 (0.4)	5660 (0.4)	5660 (0.4)	5660 (0.4)	5660 (0.4)	5660 (0.4)	5660 (0.4)	5660 (0.4)	5660 (0.4)	5660 (0.4)	
Totale	4 058 040	69 873 (1.7)	69 873 (1.7)	40 427 (1.0)	22 179 (0.5)	22 179 (0.5)	22 179 (0.5)	22 179 (0.5)	22 179 (0.5)	22 179 (0.5)	22 179 (0.5)	22 179 (0.5)	22 179 (0.5)	22 179 (0.5)	22 179 (0.5)	22 179 (0.5)	22 179 (0.5)	22 179 (0.5)	22 179 (0.5)	22 179 (0.5)	22 179 (0.5)	22 179 (0.5)	22 179 (0.5)	22 179 (0.5)	22 179 (0.5)	22 179 (0.5)	
45-54 anni																											
Nord	1 733 840	168 182 (9.7)	149 110 (8.6)	76 289 (4.4)	86 692 (5.0)	86 692 (5.0)	86 692 (5.0)	86 692 (5.0)	86 692 (5.0)	86 692 (5.0)	86 692 (5.0)	86 692 (5.0)	86 692 (5.0)	86 692 (5.0)	86 692 (5.0)	86 692 (5.0)	86 692 (5.0)	86 692 (5.0)	86 692 (5.0)	86 692 (5.0)	86 692 (5.0)	86 692 (5.0)	86 692 (5.0)	86 692 (5.0)	86 692 (5.0)	86 692 (5.0)	86 692 (5.0)
Centro	722 015	75 090 (10.4)	75 090 (10.4)	46 931 (6.5)	32 491 (4.5)	32 491 (4.5)	32 491 (4.5)	32 491 (4.5)	32 491 (4.5)	32 491 (4.5)	32 491 (4.5)	32 491 (4.5)	32 491 (4.5)	32 491 (4.5)	32 491 (4.5)	32 491 (4.5)	32 491 (4.5)	32 491 (4.5)	32 491 (4.5)	32 491 (4.5)	32 491 (4.5)	32 491 (4.5)	32 491 (4.5)	32 491 (4.5)	32 491 (4.5)	32 491 (4.5)	32 491 (4.5)
Sud e Isole	1 222 983	163 880 (13.4)	157 765 (12.9)	63 595 (5.2)	89 278 (7.3)	89 278 (7.3)	89 278 (7.3)	89 278 (7.3)	89 278 (7.3)	89 278 (7.3)	89 278 (7.3)	89 278 (7.3)	89 278 (7.3)	89 278 (7.3)	89 278 (7.3)	89 278 (7.3)	89 278 (7.3)	89 278 (7.3)	89 278 (7.3)	89 278 (7.3)	89 278 (7.3)	89 278 (7.3)	89 278 (7.3)	89 278 (7.3)	89 278 (7.3)	89 278 (7.3)	89 278 (7.3)
Totale	3 678 838	407 152 (11.1)	381 965 (10.4)	186 815 (5.1)	208 461 (5.7)	208 461 (5.7)	208 461 (5.7)	208 461 (5.7)	208 461 (5.7)	208 461 (5.7)	208 461 (5.7)	208 461 (5.7)	208 461 (5.7)	208 461 (5.7)	208 461 (5.7)	208 461 (5.7)	208 461 (5.7)	208 461 (5.7)	208 461 (5.7)	208 461 (5.7)	208 461 (5.7)	208 461 (5.7)	208 461 (5.7)	208 461 (5.7)	208 461 (5.7)	208 461 (5.7)	208 461 (5.7)
55-64 anni																											
Nord	1 604 560	531 109 (33.1)	481 368 (30.0)	216 616 (13.5)	344 980 (21.5)	344 980 (21.5)	344 980 (21.5)	344 980 (21.5)	344 980 (21.5)	344 980 (21.5)	344 980 (21.5)	344 980 (21.5)	344 980 (21.5)	344 980 (21.5)	344 980 (21.5)	344 980 (21.5)	344 980 (21.5)	344 980 (21.5)	344 980 (21.5)	344 980 (21.5)	344 980 (21.5)	344 980 (21.5)	344 980 (21.5)	344 980 (21.5)	344 980 (21.5)	344 980 (21.5)	344 980 (21.5)
Centro	668 498	244 670 (36.6)	191 859 (28.7)	65 513 (9.8)	155 092 (23.2)	155 092 (23.2)	155 092 (23.2)	155 092 (23.2)	155 092 (23.2)	155 092 (23.2)	155 092 (23.2)	155 092 (23.2)	155 092 (23.2)	155 092 (23.2)	155 092 (23.2)	155 092 (23.2)	155 092 (23.2)	155 092 (23.2)	155 092 (23.2)	155 092 (23.2)	155 092 (23.2)	155 092 (23.2)	155 092 (23.2)	155 092 (23.2)	155 092 (23.2)	155 092 (23.2)	155 092 (23.2)
Sud e Isole	1 030 044	311 073 (30.2)	245 150 (23.8)	83 434 (8.1)	224 550 (21.8)	224 550 (21.8)	224 550 (21.8)	224 550 (21.8)	224 550 (21.8)	224 550 (21.8)	224 550 (21.8)	224 550 (21.8)	224 550 (21.8)	224 550 (21.8)	224 550 (21.8)	224 550 (21.8)	224 550 (21.8)	224 550 (21.8)	224 550 (21.8)	224 550 (21.8)	224 550 (21.8)	224 550 (21.8)	224 550 (21.8)	224 550 (21.8)	224 550 (21.8)	224 550 (21.8)	224 550 (21.8)
Totale	3 303 102	1 086 852 (32.9)	918 377 (27.8)	365 563 (11.1)	724 622 (21.9)	724 622 (21.9)	724 622 (21.9)	724 622 (21.9)	724 622 (21.9)	724 622 (21.9)	724 622 (21.9)	724 622 (21.9)	724 622 (21.9)	724 622 (21.9)	724 622 (21.9)	724 622 (21.9)	724 622 (21.9)	724 622 (21.9)	724 622 (21.9)	724 622 (21.9)	724 622 (21.9)	724 622 (21.9)	724 622 (21.9)	724 622 (21.9)	724 622 (21.9)	724 622 (21.9)	724 622 (21.9)
Totale 35-64 anni	11 039 980	1 563 877 (14.2)	1 370 215 (12.4)	592 805 (5.4)	955 262 (8.7)	955 262 (8.7)	955 262 (8.7)	955 262 (8.7)	955 262 (8.7)	955 262 (8.7)	955 262 (8.7)	955 262 (8.7)	955 262 (8.7)	955 262 (8.7)	955 262 (8.7)	955 262 (8.7)	955 262 (8.7)	955 262 (8.7)	955 262 (8.7)	955 262 (8.7)	955 262 (8.7)	955 262 (8.7)	955 262 (8.7)	955 262 (8.7)	955 262 (8.7)	955 262 (8.7)	955 262 (8.7)

I valori tra parentesi sono espressi in percentuale. OEC = Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare. Altre abbreviazioni come in tabella I.

le quotidiano l'uso delle carte di rischio cardiovascolare per definire quegli individui ai quali comunicare l'esistenza di una condizione di rischio elevato e l'esigenza di un trattamento farmacologico preventivo.

Qui è necessaria una precisazione terminologica; spesso si tende ad usare rischio coronarico e rischio cardiovascolare come sinonimi, mentre la grande maggioranza delle carte del rischio proposte sono in realtà relative al rischio coronarico come quella indicata ai medici italiani per identificare le condizioni di rischio, che si basa sulla funzione dello studio Framingham⁵. L'applicazione di questa funzione comporta il potenziale trasferimento alla categoria di pazienti da trattare con ipocolesterolemizzanti di oltre 2 700 000 uomini e di oltre 500 000 donne tra 35 e 74 anni. Moltissimi di questi individui non andrebbero incontro al trattamento se ci si basasse solo sui livelli di colesterolemia che ricordiamo come nel rischio elevato venga definita da trattare se ≥ 190 mg/dl. Il trattamento con antipertensivi sarebbe riservato a più di 1 milione di uomini e a più di 200 000 donne di pari età. Anche in questo caso molti individui non sarebbero trattati se si guardasse solo il livello di pressione arteriosa.

Si tratta non soltanto di un impegno rilevante in termini numerici, ma anche di un cambiamento di mentalità rispetto a quanto finora i medici sono abituati a fare. La cronicità dell'intervento medico aumenta considerevolmente anche la responsabilità del medico, che in molti casi si troverà a gestire pazienti del tutto asintomatici e potenzialmente "lontani" dall'evento da prevenire.

La differenza rilevata tra la dimensione degli individui a rischio negli uomini e nelle donne, che è più ampia di quanto prevedibile soprattutto dopo i 65 anni, può anche far pensare ad un'insufficienza del potere discriminante tra i due sessi dei classici fattori di rischio e richiama l'esigenza di chiarire meglio il rischio cardiovascolare nella donna.

Naturalmente, la dimensione numerica richiama anche problemi di carattere economico, oltre che di compliance, visto che i trattamenti previsti possono durare decenni.

Un limite delle stime effettuate potrebbe scaturire dal fatto che il campione osservato non sia del tutto rappresentativo della popolazione italiana nel suo insieme. Tuttavia le modalità di reclutamento e la distribuzione sulle varie aree del territorio nazionale rendono queste stime le migliori attualmente possibili, ed in ogni caso non sembrano essere molto lontane dalla realtà.

Un dato interessante è rappresentato dal fatto che gli abitanti di aree geografiche dell'Italia tipicamente mediterranea appaiono con maggior frequenza a rischio coronarico elevato rispetto a quelli che abitano altre aree del paese. Questo dato, solo apparentemente sorprendente, è in linea con le previsioni di eventi coronarici nei prossimi anni, stimati recentemente²².

L'altra fondamentale riflessione che scaturisce da questi risultati è relativa al confronto tra l'uso di fun-

zioni differenti nel campione dell'OEC. Utilizzare funzioni diverse comporta, come si vede dalle tabelle, dimensioni numeriche che possono essere anche enormemente diverse. È vero, infatti, che medie, distribuzioni e prevalenze dei fattori di rischio cambiano da popolazione a popolazione, in particolare se si confrontano popolazioni che vivono culture molto diverse tra loro (ad esempio, paesi nordamericani e paesi mediterranei).

I coefficienti presenti in una determinata funzione di rischio identificano il peso di quei fattori nella popolazione data. Nonostante la coerenza di quanto si trova in letteratura sui fattori di rischio cardiovascolare "classici", in realtà il loro peso eziologico (vale a dire i coefficienti delle funzioni di rischio) risulta diverso da popolazione a popolazione. La popolazione italiana non sfugge a questo problema se una qualsiasi funzione proveniente da popolazioni nordamericane o nordeuropee viene applicata per determinare il rischio coronarico individuale²³.

È un dato di fatto che le popolazioni hanno probabilità differenti di ammalarsi della stessa malattia (nel nostro caso della cardiopatia coronarica) e quindi la sopravvivenza senza la malattia è diversa da popolazione a popolazione. L'uso di una funzione che contenga la sopravvivenza di una data popolazione in un'altra popolazione con differente sopravvivenza può essere dunque poco accurato. Il problema non si pone solamente nel confronto tra popolazioni ma anche nel confronto tra coorti generazionali diverse. Il trend di diminuzione della frequenza di malattia cardiovascolare nei paesi economicamente privilegiati, che dura da oltre 20 anni, pone problemi di uso di funzioni ricavate dall'analisi di coorti la cui probabilità di sopravvivere senza la malattia può essere stata anche molto diversa da quella delle coorti generazionali successive che abbiano, al tempo della valutazione del rischio, la stessa età della linea base di osservazione dello studio prospettico da cui viene derivata la funzione di rischio.

L'assenza di funzioni di rischio generalizzabili alla popolazione italiana rende inevitabile il confronto con questi problemi legati alla struttura matematica della funzione di rischio. La loro dimensione può essere anche molto rilevante in termini di deviazione dall'accuratezza desiderata, sia che si tratti di sopravvalutazione che di sottovalutazione del rischio individuale.

L'eventuale sopravvalutazione della condizione di rischio individuale ha costi umani (ansia da inutile medicalizzazione) e sociali (alterazione delle relazioni interpersonali dovuti alla medicalizzazione, sprechi di risorse finanziarie) la cui dimensione è da ipotizzare notevole, in considerazione dell'alta prevalenza di individui ad elevato rischio potenzialmente identificabili nella popolazione.

L'eventuale sottovalutazione della condizione di rischio individuale produce diseguità di accesso a misure preventive nella popolazione; individui identificati fuori della categoria di rischio aumentato, da trattare

intensivamente, finiscono con il mancato accesso non solo all'indicazione al trattamento, ma anche all'eventuale rimborso pecuniario a carico del sistema sanitario. Inoltre è importante ricordare che finora abbiamo parlato di rischio coronarico, mentre la coronaropatia è solo una, anche se numericamente la più importante, delle forme di cardiovasculopatie prevenibili. Sarebbe pertanto necessario avere dati prospettici altrettanto accurati per gli accidenti cerebrovascolari e le arteriopatie periferiche.

Per quanto riguarda l'Italia, tutti questi problemi diventerebbero meno pesanti se si potesse contare su una funzione di rischio derivata da osservazioni italiane che siano "attuali" in termini di età generazionale della popolazione in studio, che includa tutte le fasce della popolazione (ad esempio donne e uomini, giovani ed anziani, istruiti e poco istruiti, ecc.) e che analizzi le diverse componenti geografiche del nostro paese, caratterizzato da culture anche profondamente diverse tra loro, in grado di influenzare in maniera differenziata la sopravvivenza senza malattia cardiovascolare nel corso della vita.

È dunque viva l'esigenza di individuare le prerogative delle funzioni di rischio per le varie forme di cardiovasculopatie, da applicare alle diverse componenti della popolazione italiana, in parte per rispondere a criteri di validità e di appropriatezza di uso, e migliorare l'efficienza del loro uso in sanità pubblica.

Riassunto

Razionale. Il rischio coronarico globale assoluto è stato recentemente introdotto come indicatore di incidenza della malattia prevedibile sulla base dei livelli noti dei principali fattori di rischio; esso ha il vantaggio di offrire opzioni multiple al trattamento degli individui a rischio elevato. L'identificazione del rischio coronarico globale assoluto viene fatta attraverso l'applicazione di funzioni complesse ottenute da studi epidemiologici longitudinali. L'appropriatezza di uso delle funzioni di rischio dipende dalle caratteristiche della popolazione da cui deriva. Scopo di questo articolo è stato quello di valutare l'impatto dell'applicazione della valutazione del rischio coronarico globale assoluto attraverso le carte del rischio proposte ai medici italiani e di confrontarlo con quello ottenuto da altre funzioni di rischio.

Materiali e metodi. È stato utilizzato il database osservazionale del campione di popolazione italiana dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare (OEC), costituito da uomini e donne di età 35-74 anni, rappresentativo della popolazione italiana. È stato calcolato il rischio utilizzando la funzione e i coefficienti derivati dallo studio Framingham, dallo studio PROCAM e dal Seven Countries Study-Italia. È stata stimata la prevalenza degli individui a rischio coronarico elevato secondo quanto definito nelle linee guida europee.

Risultati. Gli individui ad elevato rischio (rischio $\geq 20\%$), stimati secondo l'applicazione della carta del rischio distribuita ai medici italiani, sono il 23.7% degli uomini e il 3.8% delle donne nell'età compresa fra 35 e 74 anni. Tale prevalenza stimata passa negli uomini di età 35-64 anni dal 14.2 all'8.7% aggiustando la funzione per il valore medio dei fattori di rischio raccolti attraverso l'OEC, al 5.2% applicando la funzione PROCAM, all'1.1% applicando la funzione del Seven Countries Study-Italia.

Conclusioni. L'applicazione della funzione di rischio suggerita ai medici italiani comporta il potenziale trattamento con ipocolesterolemizzanti di oltre 2 700 000 uomini e di oltre 500 000 donne tra 35 e 74 anni. Il confronto fra l'uso di funzioni differenti nel campione dell'OEC comporta dimensioni numeriche enormemente diverse. L'eventuale sopravvalutazione della condizione di rischio individuale ha costi umani e sociali notevoli. È pertanto fondamentale realizzare funzioni di rischio derivate da studi italiani recenti che includano tutte le fasce di età, entrambi i sessi e che tengano conto delle differenti componenti geografiche del nostro paese.

Parole chiave: Funzione di rischio; Rischio coronarico globale assoluto.

Appendice

Gruppo di Ricerca dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare

- Simona Giampaoli, Istituto Superiore di Sanità, Roma
- Diego Vanuzzo, Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri, Area Prevenzione, Udine
- Francesco Dima, Cinzia Lo Noce, Istituto Superiore di Sanità, Roma
- Lorenza Pilotto, Sergio Pede, Marinella Gattone, Giuseppe Schillaci, Enrico Munini, Monica Lorimer, Giulia Salone, Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri, Firenze
- Maria Bertona, Paolo Brambilla, Stefano Signorini, Dipartimento Universitario di Medicina di Laboratorio, Ospedale di Desio, Desio (MI) (Direttore: Paolo Mocarelli)
- Danila Girardini, Giacinta Rudari, Centro per la Riabilitazione Cardiologica, Ospedale Civile, Ala (TN) (Primario: Giuseppe Vergara)
- Antonietta Budini, Fiorenza Rodeghiero, Servizio di Cardiologia, Ospedale Regionale G. Lancisi, Ancona (Primario: Roberto Mucchegiani)
- Margherita Vona, Maria Angela Savio, Divisione di Cardiologia, Ospedale Generale Regionale, Aosta (Primario: Marco De Marchi)
- Angelo Raffaele Mascolo, Daniela Piccolo, Divisione di Cardiologia, Ospedale Umberto I, Barletta (BA) (Primario: Giuseppe Sarcina)
- Giuseppe Gullace, Massimiliano Villa, Servizio di Riabilitazione Cardiologica, Ospedale Umberto I, Bellano (LC) (Primario: Giuseppe Gullace)
- Andrea Pozzati, Simona Bovinelli, Divisione di Cardiologia, Ospedale di Bentivoglio (BO) (Primario: Giuseppe Di Pasquale)
- Silvana Boni, Renata Carriolo, UTIC, Ospedale Civile S. Biagio, Bovolone (VR) (Primario: Giorgio Rigatelli)

- Antonio Storelli, Leonardo Bruno, Divisione di Cardiologia, Ospedale A. Di Summa, Brindisi (Primario: Gianfranco Ignone)
- Federico Vancheri, Paola Vella, Divisione di Medicina Interna, Ospedale S. Elia, Caltanissetta (Primario: Federico Vancheri)
- Giovanni Candelpergher, Regina Paola Tamai, Divisione di Cardiologia, Stabilimento Ospedaliero, Castelfranco Veneto (TV) (Primario: Leopoldo Celegon)
- Franco Tettamanti, Daniela Bernasconi, Divisione di Cardiologia, Azienda Ospedaliera Sant'Anna, Como (Primario: Giovanni Ferrari)
- Franco Cecchi, Monica Martelli, Servizio di Cardiologia, Presidio Ospedaliero Villa Basilewsky, Firenze (Primario: Francesco Marchi)
- Carlo Pagnotta, Moira Stroppa, Divisione di Cardiologia, Presidio Ospedaliero, Foligno (PG) (Primario: Luigi Meniconi)
- Enrico Cremaschi, Martina Massari, Divisione di Cardiologia, Ospedale Civile, Guastalla (RE) (Primario: Gabriele Bruno)
- Loredana Mantini, Anna Di Paolo, Servizio di Cardiologia, Ospedale Civile Renzetti, Lanciano (CH) (Primario: Domenico Di Gregorio)
- Giancarlo Micoli, Rodolfo Graziani, Servizio di Cardiologia, Ospedale Civile S. Maria Goretti, Latina (Primario: Giancarlo Micoli)
- Vincenzo Capuano, Matteo Greco, Divisione di Cardiologia, Ospedale Curteri, Mercato S. Severino (SA) (Primario: Vincenzo Capuano)
- Dante Mazzoleni, Angelo Colombi, Servizio di Riabilitazione Cardiologica, Ospedali Riuniti, Mozzo (BG) (Primario: Angelo Casari)
- Francesco Clemenza, Giovanni Sala, Divisione di Cardiologia, Ospedale G.F. Ingrassia, Palermo (Primario: Pietro Di Pasquale)
- Luciana Iacopetti, Fiorella Corrias, Servizio di Cardiologia, Ospedale della Val di Nievole, Pescia (PT) (Primario: William Vergoni)
- Antonio Lopizzo, Anna Guglielmi, Divisione di Cardiologia, Ospedale Regionale S. Carlo, Potenza (Primario: Antonio Lopizzo)
- Giovanni Neri, Maria Costante, Divisione di Cardiologia, Ospedali Riuniti G. Melacrino e F. Bianchi, Reggio Calabria (Primario: Enrico Adornato)
- Francesco Cioppi, Cesarina Marchini, Divisione di Cardiologia, Ospedale Infermi, Rimini (Primario: Giancarlo Piovaccari)
- Massimo Uguccione, Sara Melinelli, Agata Poce, Servizio di Cardiologia, Ospedale CTO Andrea Alesini, Roma (Primario: Massimo Uguccione)
- Gabriella Greco, Bozena Krakowska, Divisione di Cardiologia, Ospedale Santo Spirito, Roma (Primario: Vincenzo Ceci)
- Loris Roncon, Maurizia Tramarin, Divisione di Cardiologia, Presidio Ospedaliero, Rovigo (Primario: Pietro Zonzin)
- Carmine De Matteis, Anna Cioffi, Servizio di Cardiologia, Ospedale Ave, Gratia Plena, San Felice a Cancelli (CE) (Primario: Alfredo Iervoglini)
- Alfredo Pizzuti, Maria Assunta Testa, Divisione di Cardiologia, Ospedale Maggiore S.S. Annunziata, Savigliano (CN) (Primario: Margherita Di Leo)
- Gianfranco Cucchi, Bianca Baldini, Divisione di Cardiologia, Ospedale Civile, Sondrio (Primario: Stefano Giustiniani)
- Dante Staniscia, Maria Antonietta Dattoli, Divisione di Cardiologia, Ospedale San Timoteo, Termoli (CB) (Primario: Dante Staniscia)
- Roberto Pedretti, Sonia Belbusti, Divisione di Cardiologia, Fondazione S. Maugeri IRCCS, Clinica del Lavoro e della Riabilitazione, Tradate (VA) (Primario: Roberto Pedretti)
- Francesco Soffiantino, Margherita Castelletta, Divisione di Cardiologia Riabilitativa, Fondazione S. Maugeri, IRCCS, Veruno (NO) (Primario: Pantaleo Giannuzzi)
- Lorenza Robiglio, Guadalupe Capizzano, Divisione di Cardiologia, Ospedale Tabarracci, Viareggio (LU) (Primario: Antonio Pesola)

Bibliografia

1. 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.
2. Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993; 269: 3015-23.
3. Jackson R. Updated New Zealand cardiovascular disease risk-benefit prediction chart. *BMJ* 2000; 320: 709-10.
4. Ramsay LE, Haq IU, Jackson PR, Yeo WW, Pickin DM, Payne JN. Targeting lipid-lowering drug therapy for primary prevention of coronary disease: an updated Sheffield table. *Lancet* 1996; 348: 387-8.
5. 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.
6. 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.
7. Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, Kuller LH, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality implications from a cohort of 361 662 men. *Lancet* 1986; 2: 933-6.
8. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2: Short-term reduction in blood pressure: overview of randomised drug trials. *Lancet* 1990; 335: 827-38.
9. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994; 308: 367-72.
10. Le carte del rischio cardiovascolare. *Bollettino di Informazione sui Farmaci* 2000; 5-6: 31-2.
11. Anderson KV, Odell PM, Wilson PWF, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991; 121: 293-8.
12. Wilson PWF, 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.
13. Assmann G. Lipid metabolism disorders and coronary heart disease: primary prevention, diagnosis and therapy guidelines for general practice. Munchen: MMV-Medizin-Verlag, 1993.
14. Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000; 21: 365-70.
15. Menotti A, Giampaoli S, Verdecchia A, et al. Il Progetto MONICA (monitoraggio malattie cardiovascolari). Proto-

- collo e manuale delle aree italiane. Rapporto ISTISAN 89/12. Roma, 1989.
16. Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ. Cardiovascular survey methods. Geneva: World Health Organization, 1982.
 17. Giampaoli S, Vanuzzo D. Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare: risultati preliminari. *G Ital Cardiol* 1999; 29 (Suppl 2): 19-22.
 18. Giampaoli S, Vanuzzo D. I fattori di rischio cardiovascolare in Italia: una lettura in riferimento al Piano Sanitario Nazionale 1998-2000. *G Ital Cardiol* 1999; 29: 1463-71.
 19. Seccareccia F, Zuccaro P, Farchi G, Giampaoli S, Vanuzzo D. Fumo e prevenzione delle malattie cardiovascolari in Italia. *Ital Heart J Suppl* 2000; 1: 910-8.
 20. Giampaoli S, Panico S, Meli P, et al. Fattori di rischio cardiovascolare della donna in menopausa. *Ital Heart J Suppl* 2000; 1: 1180-7.
 21. Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Twenty-five year cardiovascular disease incidence among middle-aged men. Disease burden, time shape, predictors, risk probabilities. *Ital Heart J* 2000; 1: 749-57.
 22. Giampaoli S, Palmieri L, Pilotto L, Vanuzzo D. Incidence and prevalence of ischemic heart disease in Italy: estimates from the MIAMOD method. *Ital Heart J* 2001; 2: 349-55.
 23. Menotti A, Keys A, Blackburn H, et al. Comparison of multivariate predictive power of major risk factors for coronary heart disease in different countries: results from eight nations of the Seven Countries Study, 25-year follow-up. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 69-75.