

OSSERVATORIO EPIDEMIOLOGICO CARDIOVASCOLARE ITALIANO: ANDAMENTO TEMPORALE DEI FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARI

Luigi Palmieri (a), Cinzia Lo Noce (a), Diego Vanuzzo (b, c), Francesco Dima (a), Chiara Donfrancesco (a), Serena Vannucchi (a) e Simona Giampaoli (a) a nome del Gruppo di Ricerca dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare

(a) *Reparto Epidemiologia delle Malattie Cerebro e Cardiovascolari, Centro Nazionale di*

Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS), Istituto Superiore di Sanità, Roma

(b) *Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri, Firenze*

(c) *Centro di Prevenzione Cardiovascolare, ASS 4 "Medio Friuli", Udine*

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

Introduzione

La mortalità per cardiopatia coronarica ha subito notevoli cambiamenti durante la seconda metà del XX secolo. Dopo un incremento durato fino alla metà degli anni '70, si è verificato un lento e continuo decremento, che è ancora oggi in corso (1).

Questo declino non è facilmente spiegabile, ma alcuni risultati emersi da una recente analisi sono suggestivi: nella fascia di età 25-84 anni, più della metà del declino della mortalità coronarica avvenuta tra il 1980 e il 2000 è attribuibile alla modificazione dei fattori di rischio (55%) e circa il 40% ai trattamenti farmacologici (2). Questa stessa analisi ha evidenziato il contributo negativo di obesità e diabete. In anni recenti si è parlato spesso di un incremento notevole dell'obesità nella popolazione generale, da molti visto in relazione alla modificazione di alcuni stili di vita, in particolare alla riduzione della abitudine al fumo. Purtroppo non è facile valutare l'andamento di questi fattori e il loro contributo sull'andamento delle malattie cardiovascolari perché condizione essenziale per farlo è quella di raccogliere dati su fattori di rischio e malattie applicando metodologie comuni e standardizzate in modo che misure fatte in tempi diversi siano confrontabili. Problemi ancora maggiori nascono quando si vogliono confrontare determinazioni di laboratorio in quanto negli anni cambiano sia gli strumenti sia i reagenti, senza poi pensare al controllo di qualità delle singole determinazioni.

La possibilità di confrontare ci è data dalla raccolta dei fattori di rischio (pressione arteriosa, assetto lipidico, indice di massa corporea, frequenza cardiaca, abitudine al fumo, diabete) attraverso l'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare in tempi diversi, nel 1998 e oggi a 10 anni di distanza, utilizzando le stesse metodologie o metodologie confrontabili su campioni di popolazione generale. Per quanto riguarda gli esami effettuati nell'indagine in corso, abbiamo dati preliminari che si riferiscono a nove Regioni: cinque delle nove Regioni sono al sud (Sicilia, Sardegna, Calabria, Basilicata, Molise), tre al nord (Piemonte, Friuli Venezia Giulia, Emilia Romagna) e una al centro (Lazio); il quadro pertanto non è completo, però riferendosi a

Regioni dislocate a Nord, Centro e Sud, pensiamo che i dati possano essere rappresentativi di quello che sta succedendo nella nostra nazione.

Materiali e metodi

Sono stati considerati e messi a confronto i dati raccolti nell'ambito dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare nel 1998 e quelli raccolti nel 2008; lo studio è attualmente in corso pertanto per il confronto sono stati selezionati solo i dati relativi alle nove Regioni che hanno concluso le operazioni di screening entro gennaio 2010. In ogni Regione è stato selezionato un campione di 200 persone ogni milione e mezzo di abitanti, 25 per decennio di età e sesso, mantenendo un campione anche nelle Regioni che non arrivavano a tale numerosità; nel 1998 sono stati selezionati più centri nelle Regioni con numerosità maggiore a 1.5 milioni, mentre nel 2008 abbiamo preferito selezionare un solo centro per Regione corrispondente alla stessa numerosità prevista in base alla popolazione residente nella Regione, in modo da facilitare le operazioni di standardizzazione e di controllo di qualità. Le metodologie di raccolta dei dati e l'effettuazione degli esami a cui è stata sottoposta la popolazione sono standardizzate e confrontabili; esse sono state ampiamente descritte in altre pubblicazioni (3, 4) e sono riportate nel sito del progetto CUORE (www.cuore.iss.it). Ricordiamo che gli esami di laboratorio (colesterolemia totale, HDL, LDL e glicemia solo per il 2008) sono stati effettuati centralmente, nel 1998 dal Servizio Universitario di Medicina di Laboratorio dell'Ospedale di Desio, nel 2008 presso il Laboratorio di Epidemiologia Genetica e Ambientale dell'Università Cattolica di Campobasso. Entrambi i laboratori sono sotto il controllo di qualità internazionale per la determinazione dei lipidi. Nel 1998 la glicemia è stata misurata localmente su sangue intero capillare e trasformata in valori comparabili con la glicemia misurata nel 2008 su siero (5).

Dei due screening, condotti a distanza di 10 anni l'uno dall'altro, sono stati confrontati i dati provenienti dalle stesse Regioni per la fascia di età comune (35-74 anni), nonché per livello socio-economico, stabilito in base alla scolarità e diviso in due categorie: basso (elementari e medie inferiori) e medio/alto (medie superiori e laurea). Essendo la struttura per fascia di età definita (25 persone per decennio di età e sesso ogni 1,5 milioni di abitanti) e simile nelle due popolazioni, si è ritenuto opportuno non standardizzare i dati per il confronto. I confronti sono stati testati con il test t di student per le medie e con il chi-quadrato per le prevalenze. Per quanto riguarda il confronto per livello socio-economico, data la diversità dei campioni nella distribuzione di età per scolarità, sono presentate le prevalenze grezze, ma confrontate e testate dopo la standardizzazione per età dei valori con metodo diretto, utilizzando come riferimento la popolazione europea standard.

Viene inoltre presentato il contributo dei vari fattori di rischio al cambiamento della mortalità tra il 1980 e il 2000 nella fascia di età 25-84 anni, realizzato con diverse fonti di informazione utilizzando il modello di studio della mortalità IMPACT, già pubblicato ma implementato graficamente in modo da rendere visibile la quota di variazione attribuibile dovuta a modifiche nei fattori di rischio e quella dovuta agli effetti delle terapie in prevenzione primaria e secondaria (2).

Risultati

La Figura 1 riporta la numerosità della popolazione esaminata per decenni di età e sesso e la distribuzione dei centri in cui sono stati estratti i campioni di popolazione. In totale vengono messi a confronto i dati raccolti nel 1998 su 1.912 uomini e 1.870 donne, e nel 2008 su 1.738 uomini e 1.741 donne, distribuiti uniformemente su quattro decenni di età.

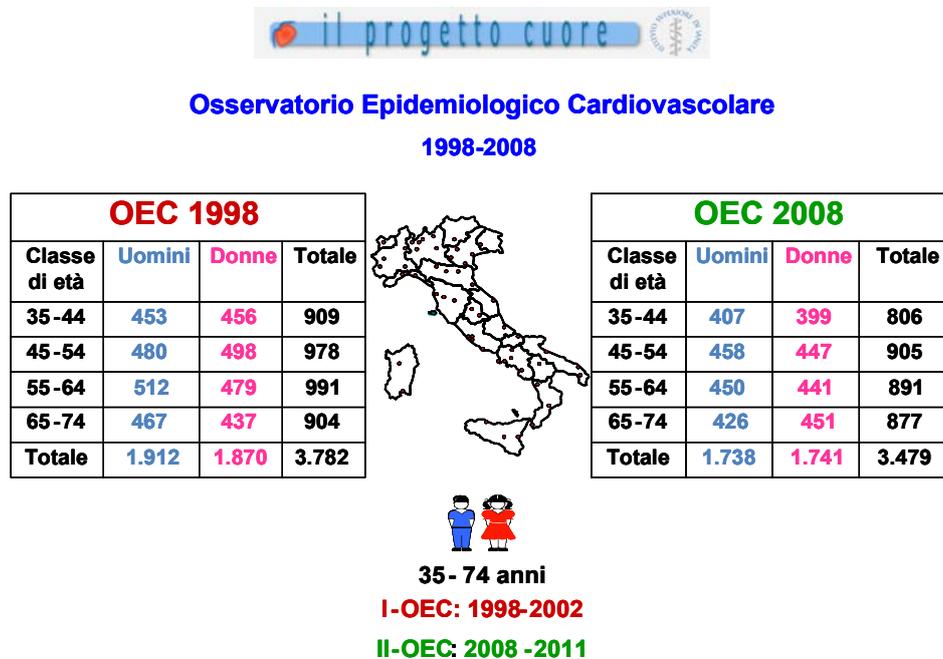


Figura 1. Distribuzione del campione di popolazione generale esaminato nel 1998 e nel 2008 di età 35-74 anni nell'ambito dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare

La Tabella 1 riporta la distribuzione dei principali fattori di rischio, e la prevalenza delle condizioni a rischio misurati a 10 anni di distanza negli uomini. Il confronto mostra una riduzione nella media della pressione arteriosa sistolica e diastolica; è apprezzabile un aumento della colesterolemia totale, LDL, della glicemia, dell'indice di massa corporea (IMC), in particolare nei non fumatori, e della frequenza cardiaca; tutti questi aumenti sono significativi. Non aumenta la prevalenza dei diabetici (14%), mentre aumenta la prevalenza della sindrome metabolica, passando dal 24,5% al 28,0% e dell'obesità, passando dal 19% al 25%, dovuta ad una riduzione sia del gruppo delle persone in sovrappeso ($20 \leq \text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$), che delle normopeso ($\text{IMC} < 20 \text{ kg/m}^2$). Per quanto riguarda la pressione arteriosa è interessante notare che è aumentata la categoria delle persone con pressione arteriosa ≤ 140 e 90 mmHg non in trattamento, indice che nella popolazione il livello medio della pressione arteriosa si sta abbassando; molto aumentata è la proporzione di coloro che sono in controllo farmacologico efficace, categoria che passa dal 4,8% al 10,1%, mentre si riduce la proporzione di ipertesi non trattati (dal 36,2% al 26,0%). Anche l'abitudine al fumo di sigarette cambia: diminuiscono i fumatori correnti passando dal 31,2% al 23,8% e aumenta la categoria di coloro che non hanno mai fumato. Il rischio cardiovascolare rimane in questi anni praticamente invariato passando dall'8,3% all'8,0%.

Tabella 1. Confronto della distribuzione principali fattori di rischio e condizioni a rischio, raccolti nel 1998 e nel 2008 in uomini di età 35-74 anni nell'ambito dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare

Fattori di rischio	1998		2008		Differenza assoluta	Significatività
	(N. 1.912)		(N. 1.738)			
	media	ds*	media	ds*		
Pressione Arteriosa Sistolica (mm Hg)	138,2	20,1	134,2	17,7	-4,0	p<0,001
Pressione Arteriosa Diastolica (mm Hg)	86,7	11,2	83,8	10,1	-2,9	p<0,001
Colesterolemia Totale (mg/dL)	207,4	38,6	224,7	43,8	17,3	p<0,001
HDL-Colesterolemia (mg/dL)	50,7	13,0	51,6	13,2	0,9	p<0,05
Glicemia (mg/dL)	97,9	29,1	105,3	26,7	7,4	p<0,001
Indice di Massa Corporea (IMC) (kg/m²)	27,0	3,7	27,8	4,6	0,7	p<0,001
Rischio CVD (35-69 anni)	8,3	8,8	8,0	8,6	-0,3	non significativo

	%	%	Differenza assoluta	Significatività
Diabete	14,5	14,0	-0,5	non significativo
Sindrome Metabolica	24,5	28,0	3,4	p<0,05
IMC_Categoria**				
Obesità	18,8	25,1	6,3	p<0,001
Sovrappeso	51,4	47,1	-4,3	p<0,05
Pressione Arteriosa-condizioni di trattamento				
Non ipertesi ^a	41,0	46,3	5,3	p<0,01
Ben trattati ^b	4,8	10,1	5,3	p<0,001
Ipertesi non trattati ^c	36,2	26,0	-10,2	p<0,001
Abitudine al fumo di sigaretta				
Mai fumato	31,8	36,4	4,6	p<0,01
Ex fumatori	36,9	39,8	2,9	non significativo
Fumatori correnti	31,2	23,8	-7,4	p<0,001

*Deviazione standard

**Obesità: IMC>=30kg/m²; sovrappeso: 25<=IMC<30kg/m²

a) Non iperteso: PAS<140 mmHg E PAD<90 mmHg E senza trattamento

b) Ben trattato: PAS<140 mmHg E PAD<90 mmHg

c) ipertesi non trattati: PAS>=140 mmHg oppure PAD>=90 mmHg E senza trattamento

Analoghi andamenti sono presenti anche per le donne (Tabella 2), dove si apprezza inoltre un aumento significativo del valore medio della HDL-colesterolemia; l'indice di massa corporea medio aumenta in maniera modesta, in particolare nelle fumatrici e negli uomini che hanno smesso di fumare o non hanno mai fumato. Va comunque tenuto presente che i valori medi e la prevalenza dell'obesità nel 1998 erano già elevati (Tabella 2). È aumentata la prevalenza delle donne con valori di pressione arteriosa ≤140/90 mmHg, come pure di quelle che sono adeguatamente trattate. Per l'abitudine al fumo non si apprezzano differenze a 10 anni di distanza; la prevalenza delle fumatrici si attesta sul 21%.

Tabella 2. Confronto della distribuzione principali fattori di rischio e condizioni a rischio, raccolti nel 1998 e nel 2008 in donne di età 35-74 anni nell'ambito dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare

Fattori di rischio	1998		2008		Differenza assoluta	Significatività
	(N. 1.912)		(N. 1.738)			
	media	ds*	media	ds*		
Pressione Arteriosa Sistolica (mm Hg)	134,3	21,8	128,9	19,9	-5,4	p<0,001
Pressione Arteriosa Diastolica (mm Hg)	82,9	10,8	79,1	9,6	-3,8	p<0,001
Colesterolemia Totale (mg/dL)	212,4	40,4	232,4	44,0	20,0	p<0,001
HDL-Colesterolemia (mg/dL)	60,0	14,4	62,9	15,4	2,8	p<0,001
Glicemia (mg/dL)	91,5	29,6	97,4	26,5	5,9	p<0,001
Indice di Massa Corporea (IMC) (kg/m²)	26,7	5,2	27,2	8,6	0,5	p<0,01
Rischio CVD (35-69 anni)	2,9	3,8	2,5	3,4	-0,4	p<0,01
	%		%		Differenza assoluta	Significatività
Diabete	9,1		8,5		-0,6	non significativo
Sindrome Metabolica	22,6		21,5		-1,1	non significativo
IMC_Categoria**						
Obesità	23,4		25,6		2,2	non significativo
Sovrappeso	34,3		33,0		-1,3	non significativo
Pressione Arteriosa-condizioni di trattamento						
Non ipertesi ^a	51,6		60,6		9,0	p<0,001
Ben trattati ^b	5,4		10,4		5,0	p<0,001
Ipertesi non trattati ^c	22,7		15,0		-7,7	p<0,001
Abitudine al fumo di sigaretta						
Mai fumato	64,3		60,3		-4,0	p<0,05
Ex fumatori	14,3		18,7		4,4	p<0,001
Fumatori correnti	21,4		21,0		-0,4	non significativo

*Deviazione standard

**Obesità: IMC \geq 30kg/m²; sovrappeso: 25 \leq IMC<30kg/m²

a) Non iperteso: PAS<140 mmHg E PAD<90 mmHg E senza trattamento

b) Ben trattato: PAS<140 mmHg E PAD<90 mmHg

c) Ipertesi non trattati: PAS \geq 140 mmHg oppure PAD \geq 90 mmHg E senza trattamento

La Tabella 3 riporta il confronto delle condizioni a rischio tra i due livelli socio-economici diversi, considerando uomini e donne insieme: i risultati confermano che il livello socio-economico più basso è quello che risente di più della condizione di disagio, con aumento maggiore dell'obesità e della sindrome metabolica rispetto a coloro che si trovano nel livello socio-economico più elevato; nei 10 anni di osservazione la prevalenza di persone con pressione arteriosa \leq 140 e 90 mmHg aumenta meno nel livello socioeconomico più basso, come pure la proporzione delle persone ben trattate.

Tabella 3. Confronto della distribuzione delle principali condizioni a rischio per due differenti gruppi di livello socio-economico, dati raccolti nel 1998 e nel 2008 in uomini e donne di 35-74 anni nell'ambito dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare

Fattori di rischio	Elementare/Media inferiore				Media Superiore/Laurea			
	1998	2008	diff. ass.	sig.	1998	2008	diff. ass.	sig.
	N.	N.	EU		N.	N.	EU	
	2.286	1.675	STD		1.475	1.758	STD	
	%	%		%	%			
Diabete	14,7	16,3	0,8	ns	7,5	6,4	-1,8	ns
Sindrome Metabolica	28,3	33,0	3,5	*	16,3	16,7	-0,5	ns
IMC_Cat*								
Obesità	26,0	32,2	6,7	‡	13,2	18,6	5,0	‡
Sovrappeso	44,8	41,2	-3,7	*	40,2	39,0	-2,2	ns
Normale	29,2	26,6	-3,1	*	46,6	42,4	-2,8	ns
Ipertensione arteriosa-stato del controllo^								
Non ipertesi	38,9	42,5	6,9	‡	57,8	63,9	8,5	‡
In trattamento efficace	5,7	11,5	3,9	‡	4,1	9,0	4,7	‡
Non adeguatamente trattati	24,1	22,4	-1,9	ns	11,3	9,4	-3,1	†
Ipertesi non trattati	31,3	23,6	-8,9	‡	26,8	17,6	-10,1	‡
Abitudine al fumo di sigaretta								
Mai fumato	50,9	48,0	-4,1	*	42,8	48,3	5,7	†
Ex fumatori	24,5	28,6	4,6	‡	28,0	30,1	1,4	ns
Fumatori correnti	24,6	23,3	-0,5	ns	29,2	21,6	-7,1	‡

‡ p<0,001, † p<0,01, * p<0,05, ns =non significativo

IMC: peso (kg)/altezza (m²); CVD: malattie cardiovascolari;

*Obesità: IMC>=30kg/m²; sovrappeso: 25<=IMC<30kg/m²; normale: IMC<25kg/m²

^Non iperteso: PAS<140 mmHg E PAD<90 mmHg E senza trattamento

In trattamento efficace: PAS<140 mmHg E PAD<90 mmHg

Non adeguatamente trattati: SBP>=140 mmHg oppure PAD>=90 mmHg

Ipertesi non trattati: PAS>=140 mmHg oppure PAD>=90 mmHg E senza trattamento

La Figura 2 mostra la riduzione della mortalità per cardiopatia coronarica nella fascia di età 25-84 anni tra il 1980 e il 2000; essa risulta di 42.930 morti in meno che rappresentano la differenza tra i decessi osservati nel 2000 e quelli che attesi nel 2000 se fossero rimasti invariati i tassi di mortalità del 1980. Tale riduzione è attribuibile per il 40% ai trattamenti farmacologici: in particolare si ha un 4,9% di riduzione dovuto al trattamento in fase acuta dell'infarto del miocardio, un 6,1% ai trattamenti in prevenzione secondaria, un 13% al trattamento farmacologico dello scompenso cardiaco, e un 8,7% al trattamento dell'angina; il fatto che alcuni trattamenti quali le statine in prevenzione secondaria, il *by-pass* e l'angioplastica abbiano uno scarso impatto è dovuto al fatto che fino ai primi anni 2000 non erano applicati su larga scala. Ciò che colpisce molto è che il 55% della riduzione della mortalità sia dovuto alla variazione dei fattori di rischio, in particolare alla riduzione della colesterolemia e della pressione arteriosa a livello di popolazione; probabilmente il livello di entrambi questi fattori è diventato simile su tutta l'Italia, a discapito di quelle Regioni che partivano da valori più bassi e a favore di quelle Regioni che partivano da valori più alti.

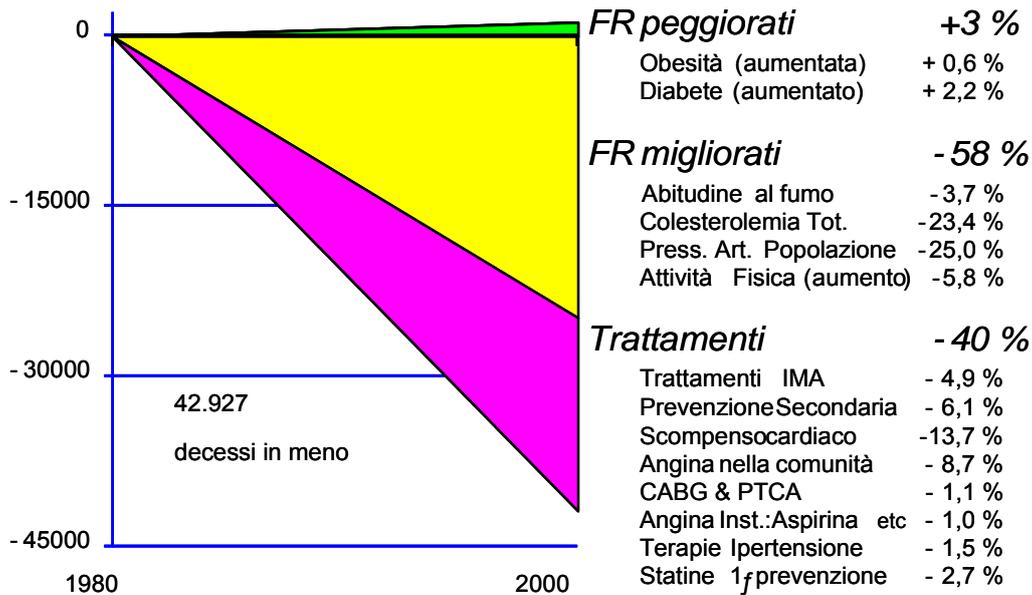


Figura 2. Spiegazione della riduzione di mortalità coronarica in Italia tra il 1998 e il 2000

Commento

I dati dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare (1998-2008), accanto a quelli raccolti nell'ambito del Progetto MONICA (anni '84-'94), sono quelli che, per metodologia e standardizzazione della raccolta, meglio descrivono l'andamento dei fattori di rischio negli ultimi 25 anni (6); purtroppo i dati raccolti nell'ambito del progetto MONICA hanno riguardato solo due aree italiane e sappiamo la grande differenza tuttora presente nelle diverse aree del Paese.

Quello che colpisce per gli uomini è l'aumento dell'obesità (le donne erano già obese nel 1998 e rimangono tali), anche se accanto a questo aumento è presente una riduzione della prevalenza dei fumatori.

Questa condizione preoccupa non poco coloro che si interessano di salute pubblica in quanto in un recente report della Commissione Europea viene riportato che più di 1 milione di morti per anno e circa il 7% del costo per le cure mediche della Regione europea sono attribuibili alla obesità; il DALY (*disability adjusted life years*), cioè gli anni di disabilità dovuti all'obesità sono stimati intorno al 3.7%. Si stima che un programma comunitario per contrastare l'obesità potrebbe far guadagnare nel DALY circa il 9.6% (7).

Per quanto il livello di scolarità possa non cogliere alcune condizioni sociali che possono influenzare il rischio cardiovascolare, come l'occupazione, tuttavia ci dà un'indicazione di quello che sta accadendo nella popolazione con livello culturale meno elevato. Questo significa che gran parte degli sforzi che sono stati fatti in questi anni per implementare la prevenzione non sono arrivati laddove maggiore era la necessità. Strategie di prevenzione comunitaria devono avere l'obiettivo di ridurre l'obesità e l'abitudine al fumo nelle famiglie a basso livello socio-economico per il beneficio che ne può derivare sia a breve che a lungo termine, sia nei confronti delle malattie cardiovascolari che delle altre patologie cronicodegenerative e che può influenzare la salute delle nuove generazioni.

Nei 10 anni trascorsi tra le due osservazioni, nel livello socio-economico più basso, aumenta di molto l'obesità (dal 26% al 32%), il diabete non aumenta in modo significativo, ma la sua prevalenza era già molto alta nel 1998 (15%), aumenta la prevalenza della sindrome metabolica (dal 28% al 33%), mentre la prevalenza dei fumatori rimane sostanzialmente stabile rispetto al 1998 (dal 25% al 23%).

Un ultimo punto di notevole interesse è l'aumento della prevalenza delle persone con pressione arteriosa inferiore a 140 e 90 mmHg (cfr. Tabelle 1 e 2, non ipertesi) sia negli uomini che nelle donne in generale e in modo significativo in entrambi i livelli di istruzione; ciò risulta essere una chiara indicazione che negli ultimi 10 anni la pressione media è diminuita nella popolazione italiana, sicuramente in parte grazie alle azioni di prevenzione intraprese. Questo, in termini di futuro sviluppo di malattia cardio-cerebrovascolare significa che una riduzione anche solo di 3 mmHg nella media della popolazione può produrre una riduzione del 23% degli ictus attesi e del 17% delle malattie cardiovascolari; in termini assoluti questo può tradursi in una riduzione di circa 40.000 *stroke* e circa 60.000 infarti nella popolazione italiana (8). Una tale riduzione della pressione arteriosa può essere ottenuta anche attraverso la riduzione di 5 g del consumo di sale giornaliero (8).

L'analisi del modello IMPACT applicato ai dati italiani dimostra l'importanza della riduzione dei fattori di rischio nella comunità e l'esempio della pressione arteriosa dimostra che ciò è fattibile nel nostro Paese. Ci piace ricordare a tal proposito che dal 2005 sono stati attivati il piano nazionale e i piani regionali di prevenzione cardiovascolare, con uno specifico piano di formazione per operatori sanitari sull'uso e applicazione della carta del rischio cardiovascolare (9) che ha condotto a risultati significativi documentati dall'Osservatorio del Rischio Cardiovascolare (10).

Bibliografia

1. Giampaoli S. Le malattie del sistema circolatorio e il diabete. In: La mortalità in Italia nel periodo 1970-1992: evoluzione e geografia. *Monografia IST0009097*. Roma: Istituto Nazionale di Statistica, Istituto Superiore di Sanità, 1999:169-209.
2. Palmieri L, Bennett K, Giampaoli S, Capewell S. Explaining the decrease in coronary heart disease mortality in Italy between 1980 and 2000. *Am J Public Health* 2009, vol 99, N 9, 1-9.
3. Giampaoli S, Vanuzzo D. Atlante italiano delle malattie cardiovascolari. *Italian Heart Journal* 2003;4(4)suppl.:1-121.
4. Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute a nome dei Gruppi di Ricerca: Registro Nazionale degli Eventi Coronarici e Cerebrovascolari, Esiti a Breve Termine di Interventi di Bypass Aortocoronarico nelle Cardiochirurgie Italiane, Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare Italiano, Il Progetto CUORE – Studi Longitudinali. Atlante Italiano delle malattie cardiovascolari, II edizione. *Ital Heart J* 2004, 5(suppl.3):p.101S.
5. Lars Ryde'n, Eberhard Standl, Małgorzata Bartnik, Greet Van den Berghe, John Betteridge, Menko-Jan de Boer, Francesco Cosentino, Bengt Jönsson, Markku Laakso, Klas Malmberg, Silvia Priori, Jan O'stergren, Jaakko Tuomilehto, Inga Thrainsdottir. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: 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). *European Heart Journal* 2007;1-72; doi:10.1093/eurheartj/ehl261.
6. Kuulasmaa K, Dobson A, Tunstall-Pedoe H, *et al*, for the WHO MONICA Project. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000;355:675-687.

7. Panico S, Palmieri L, Donfrancesco C, Vanuzzo D, Chiodini P, Cesana G, Ferrario M, Mattiello A, Pilotto L, Sega R, Giampaoli S, Stamler J. Preventive potential of body mass reduction to lower cardiovascular risk: the Italian Progetto CUORE Study. *Preventive Medicine* 2008;47:53-60.
8. Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, Cappuccio FP. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2009;339:b4567.
9. Giampaoli S, Palmieri L, Donfrancesco C, Orsi C. Uso e applicazione della carta del rischio cardiovascolare. Manuale, Seconda Edizione. Il Pensiero Scientifico Editore, Giugno 2007, Roma.
10. Palmieri L, Rielli R, Demattè L, Donfrancesco C, La Terza G, De Sanctis Caiola P, Dima F, Lo Noce C, Giannelli A, Brignoli O, Cuffari A, De Rosa M, Addis A, Laurendi G, e Giampaoli S. Osservatorio del Rischio Cardiovascolare: Primi Risultati; *G Ital Cardiol* 2010;11:154-161.