

EPIDEMIOLOGIA

LO STUDIO BRISIGHELLA: 40 ANNI DI RICERCA NELLA PREVENZIONE DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI

**SERGIO D'ADDATO, ADA DORMI, ARRIGO FRANCESCO GIUSEPPE CICERO,
MARIA LUISA BORLOTTI, ELISA GRANDI, MARTINA ROSTICCI,
ELISABETTA RIZZOLI, MARINA GIOVANNINI, CLAUDIO BORGHI**

*Dipartimento di Medicina Interna, dell'Invecchiamento e Scienze Nefrologiche,
Università degli Studi di Bologna, Policlinico S. Orsola Malpighi, U.O. Medicina Interna, Borghi*

SOMMARIO

Lo studio di Brisighella iniziato nel 1972 per volontà del Professor Giancarlo Descovich è articolato in varie fasi. Una prima osservazionale longitudinale, con lo scopo di monitorare, con controlli quadriennali, l'andamento dei principali fattori di rischio per le malattie cardiovascolari. Nel 1984 iniziò una fase di intervento che prevedeva un'azione multipla: sulla popolazione generale, sulla popolazione scolastica (elementari e medie), sui soggetti definiti ad alto rischio cardiovascolare. La strategia d'intervento ha portato ad una riduzione dei livelli lipidici, del numero di fattori di rischio che si associavano nei singoli cittadini e del numero degli eventi cardiovascolari nella popolazione. Dopo il 1990 si è proseguito con una nuova fase longitudinale con controlli quadriennali. I dati di Brisighella dimostrano una correlazione forte tra livelli lipidici e pressione arteriosa, definendo la colesterolemia un fattore correlato all'innalzamento dei livelli pressori in accordo con altri studi internazionali. Sono stati studiati i fattori associati allo sviluppo di diabete di tipo 2 e la stima della prevalenza della Iperlipoproteinemia Familiare Combinata. È stata valutata la correlazione fra ormoni sessuali, adipochine e pattern metabolico e la correlazione tra attività fisica e eventi cardiovascolari. Brisighella ha fornito dati come popolazione di controllo all'interno dell'ambizioso progetto DIAL-ER (Diagnostica avanzata in lipidologia-Emilia-Romagna). Quest'anno è iniziato la survey di popolazione arruolata all'inizio (40 anni fa), che prevede anche l'arruolamento degli offsprings e include la valutazione di parametri strumentali su tutta la popolazione (Pulse-Wave Analysis, Pulse Wave Velocity, Augmentation Index, ABI) e un set di marcatori laboratoristici di rischio cardiometabolico quali la microalbuminuria, marcatori di insulino-resistenza, flogosi sistemica e di metabolismo del tessuto adiposo.

Parole chiave: Epidemiologia, prevenzione delle malattie cardiovascolari, dislipidemie, ipertensione arteriosa.

Lo studio Brisighella nacque nel 1972 per iniziativa del Prof. Giancarlo Descovich dell'allora Istituto di Patologia Speciale

Indirizzo per la corrispondenza

S. D'Addato
Dipartimento di Medicina Interna,
dell'Invecchiamento e Scienze Nefrologiche,
Università degli Studi di Bologna
Policlinico S. Orsola Malpighi.
U.O. Medicina Interna, Borghi, Bologna
E-mail: sergio.daddato@unibo.it

Medica e Metodologia Clinica diretto dal Prof. Sergio Lenzi, quale contributo emiliano all'attività del Gruppo di studio sulla terapia delle malattie dismetaboliche e dell'ateriosclerosi, gruppo che era articolato in una rete di 13 centri dislocati in varie regioni a coprire il territorio nazionale; a Bologna la direzione del centro venne affidata al Prof. S. Lenzi e poi al Prof. GC. Descovich. La scelta cadde sul Comune di

Brisighella situato vicino a Faenza, perché la popolazione risultava omogenea, si erano conservate intatte le tradizioni alimentari locali ed erano pressochè assenti i fenomeni d'immigrazione.

Tra i determinanti la malattia aterosclerotica si riteneva allora avere una grande importanza lo stress. In quel periodo erano state messe a punto varie metodiche per misurare la risposta individuale allo stress e si erano studiati gruppi di lavoratori impegnati in situazioni di stress acuto. Ne era derivata la necessità di verificare l'impatto di situazioni stressanti croniche sui delicati meccanismi omeostatici. Pertanto si decise di prendere in considerazione il fenomeno del <pendolarismo> molto diffuso a Brisighella, quale causa di stress cronico.

Obiettivo dello studio che venne inquadrato come epidemiologico longitudinale, era quello di verificare quali fattori ambientali, costituzionali (antropometrici), genetici (metabolici e non metabolici), fossero responsabili delle principali malattie su base aterosclerotica, e quali fossero modificabili.

Lo studio si è articolato in due fasi principali: la prima comprendente il periodo dal 1972 al 1984 di tipo prettamente osservazionale, con rilevamenti quadriennali di tipo nutrizionale, antropometrico, biochimico e stile di vita (1). Nel 1984 i dati del quinto controllo, assai deludenti, portarono alla decisione di intervenire per migliorare lo stato di salute della popolazione. Si iniziò quindi a programmare una seconda fase che prevedeva un progetto d'intervento su tutta la popolazione (9.000 cittadini) di età superiore i 3 anni. In questa fase erano compresi alcuni sottoprogetti: intervento nutrizionale su tutta la popolazione, Intervento sui bambini delle scuole elementari e medie, intervento sui soggetti ad alto rischio cardiovascolare.

La fase osservazionale 1972-1984

Nell'anno 1972 a Brisighella operava uno staff composto da operatori del Comune di Brisighella, i Medici di famiglia di Brisighella, Medici, Dietiste, ed un esperto in statistica dell'Università di Bologna. I Cittadini vennero convocati presso un ufficio di prenotazione del Comune di Brisighella ove, oltre a ricevere un appuntamento per il controllo presso l'ambulatorio medico dedicato dell'Ospedale Civile di Brisighella, una dietista consegnava un diario alimentare e ne mostrava le modalità di compilazione dei dati sulle abitudini alimentari, attraverso un colloquio dettagliato. A questo scopo venne approntata una scheda di registrazione degli alimenti assunti in ogni giornata nel corso di una settimana (seven days questionnaire).

Terminata la settimana di raccolta dei dati relativi all'indagine alimentare, il cittadino si presentava (a digiuno da almeno 12 ore) agli ambulatori dell'Ospedale ove veniva sottoposto ai seguenti accertamenti:

dal 1972: colesterolemia totale (CT), colesterolemia HDL (dal 1976), trigliceridemia, glicemia, acido urico, apolipoproteine A-I e B, lipoproteina (a) (dal 1988), tiocianatemia, azotemia, colesterolemia LDL (valutata secondo la formula di Friedewald). Le metodiche vennero standardizzate secondo le indicazioni della World Health Organization, del Consiglio Nazionale delle Ricerche Italiano, ed in seguito dell'Istituto Superiore della Sanità e della American Heart Association, nonché attraverso i controlli di qualità reciproci fra Lipid Clinic Italiane.

Inoltre veniva eseguito:

- Anamnesi: compilazione di cartella clinica con anamnesi familiare e personale, patologica remota e recente, terapia farmacologica e/o dietetica, consumo di alcol, abitudine al fumo, tipo di lavoro

ro, attività fisica esercitata al lavoro e nel tempo libero.

- Esame Obiettivo con misurazione della pressione arteriosa e registrazione ECG (Minnesota Code).
- Parametri Antropometrici: altezza, peso corporeo, diametro biacromiale, circonferenza braccio e polso, plica cutanea brachiale, sottoscapolare, BMI, indice di larghezza (ILA), rapporto BMI/ILA.

Infine attraverso un colloquio individuale con le dietiste, veniva verificata la corretta compilazione del questionario seven days. I questionari così compilati venivano codificati e trasferiti su tabulati per l'immissione su supporto magnetico e caricati su computer del centro di calcolo di Casalecchio CINECA ed elaborati secondo il programma SPICA realizzato ad hoc dal Prof. G. Mannino.

Dopo questo primo rilievo di base effettuato nel 1972, queste indagini sono state eseguite ogni quattro anni seguendo sempre le medesime procedure, aggiungendo nuove indagini quali l'ecotomografia del fegato e vie biliari oltre a nuovi parametri ematochimici, in accordo con le direttive MICOL (2).

Casistica

All'inizio dello studio il campione di popolazione preso in studio fu di 2.939 individui (1.491 maschi e 1.448 femmine) di età compresa fra i 14 e gli 84 anni.

Questo campione veniva richiamato ogni 4 anni per un riesame completo allo scopo di monitorare i livelli dei principali fattori di rischio per aterosclerosi, patologie cardiovascolari e morbilità-mortalità per tutte le cause.

Dato il successo dell'iniziativa, a partire dal 1976 si presentarono spontaneamente altri cittadini non compresi nel gruppo iniziale (3).

Fase d'intervento (1984)

I protocolli d'intervento negli anni, sono stati definiti seguendo le linee guida della FAO e della Task Force dell'International Atherosclerosis Society. I metodi utilizzati sono stati oggetto di studio di più esperti (biologi, mass mediologi, sociologi, medici, epidemiologi). Dopo il quarto rilevamento del 1984, con le conoscenze maturate sul campione di popolazione nell'arco di 12 anni si era assistito ad un progressivo

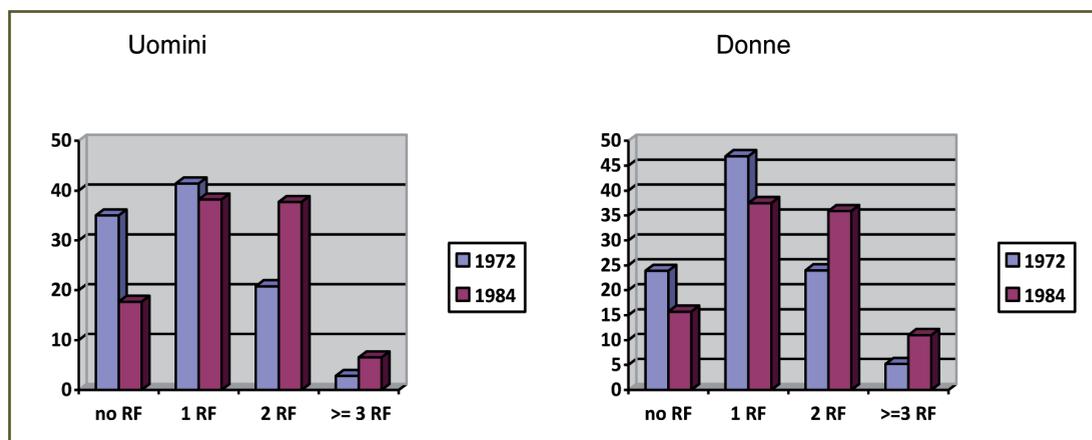


Figura 1 - Associazione dei fattori di rischio cardiovascolare in uomini e donne dello studio di Brisighella (periodo 1972-1984).

aumento di alcuni parametri: colesterolo totale, trigliceridi, BMI, pressione arteriosa. Inoltre i soggetti con più di tre fattori di rischio nella popolazione passarono dal 5,2% nel 1972 al 11% nel 1984 e dal 2,8% nel 1972 al 6,5% nel 1984 rispettivamente nei maschi e nelle femmine (*Figura 1*). Si sentì, perciò, la necessità di attuare un intervento preventivo nei confronti dei fattori di rischio per cardiopatia ischemica su tutta la popolazione (4).

Questo progetto si concretizzò attraverso tre sottoprogetti d'intervento:

- 1) Progetto di educazione nutrizionale su tutta la popolazione.
- 2) Intervento sulla popolazione in età scolare (Progetto Brisighella Scuola).
- 3) Intervento farmacologico sulla popolazione "ad alto rischio" (The Brisighella Heart Study).

Progetto di educazione nutrizionale su tutta la popolazione

Nel 1984/85 si diede inizio allo studio di fattibilità volto a verificare la possibilità pratica di un intervento su larga scala, ovvero, alla verifica della disponibilità della popolazione (circa 9.000 persone), ad aderire ad un programma di tipo preventivo. Questo tipo d'intervento, mirava ad introdurre corrette misure di educazione nutrizionale e comportamentale, con l'intento di modificare i principali fattori di rischio per malattie cardiovascolari.

Relativamente al tipo d'intervento l'ipotesi adottata fu di utilizzare per quanto possibile le strutture sanitarie esistenti, per contenere i costi e poter rendere l'intervento un esempio riproducibile in altre aree del Paese. Per la realizzazione di tale progetto l'Ospedale Civile di Brisighella mise a disposizione due locali dove vennero costituiti un Ambulatorio Medico ed uno per le dietiste, il "Centro per l'Informazione sulla Nutrizione".

In quest'ultimo operavano dietiste preparate da un punto di vista specifico e psicologico, per svolgere un lavoro di educazione alla corretta alimentazione e al corretto stile di vita in maniera graduale e continua. Per dare notizia alla popolazione del nuovo servizio a disposizione furono spedite 3012 lettere d'invito ai capofamiglia della cittadina, e in tempi successivi furono preparati opuscoli informativi. Il Centro per l'Informazione sulla Nutrizione, rimaneva aperto tre giorni alla settimana, l'accesso era libero, gratuito e senza bisogno d'appuntamento. La principale attività consisteva nel fornire al cittadino utili indicazioni per correggere errate abitudini alimentari spesso consolidate da mass-media e/o inevitabili luoghi comuni.

La finalità che ci si prefiggeva era quella di produrre un cambiamento radicale e permanente delle abitudini alimentari, senza imposizioni, ma da raggiungersi per gradi, cercando di rispettare il più possibile la cultura gastronomica locale.

Le linee guida seguite dalle dietiste miravano a favorire:

- il raggiungimento del peso corporeo ideale in caso di sovrappeso;
- la riduzione dei grassi alimentari, (<30% delle calorie totali/die), soprattutto di quelli saturi e del colesterolo (<300 mg/die) a favore di acidi grassi monoinsaturi e polinsaturi (olio d'oliva e olio di mais);
- la riduzione drastica della frequenza di consumo settimanale e delle quantità ai singoli pasti, di alimenti ricchi in colesterolo e grassi saturi con suggerimenti di menù, alimenti e metodi di cottura alternativi a quelli sempre utilizzati;
- l'aumento del consumo di pesce;
- la scelta di proteine vegetali in sostituzione di quelle d'origine animale;
- l'incremento del consumo di fibre vegetali;

- la riduzione e/o abolizione del consumo di alcool;
- la riduzione del consumo di sale;
- la lotta contro la sedentarietà e l'abitudine al fumo.

Per supportare le informazioni date, il cittadino ricevette un opuscolo pieghevole con l'elenco degli alimenti da preferire, da limitare e quelli da evitare, i condimenti consigliati, un esempio di menù settimanale, i metodi migliori per la preparazione dei cibi e alcune ricette e loro modalità di preparazione.

Ad ognuno venne data la possibilità di conoscere i propri valori di colesterolemia mediante l'uso della tecnica rapida di misurazione (Dry Chemistry).

Per ogni cittadino veniva compilata una cartella anamnestica, ed un Tesserino Personale da mostrare al medico di base e portare con sé ad ogni controllo, con i dati relativi a pressione, peso e colesterolemia. I cittadini venivano invitati a ripresentarsi ogni quattro mesi dalle dietiste del Centro Informazione sulla Nutrizione per un aggiornamento della cartella anamnestica su: stato di salute, peso corporeo, valori pressori, colesterolemia, modifiche alimentari e/o di stile di vita attuati etc.

Per rafforzare le nozioni date in precedenza, il cittadino riceveva un piccolo manuale formato tascabile dal titolo "Linee Guida per una Sana Alimentazione" scritte ed edite dall'Istituto Nazionale della Nutrizione.

Casistica

Nel primo anno d'intervento, 1.147 soggetti giunsero all'osservazione del Centro. Nel corso dei primi otto mesi si registrò una riduzione del colesterolo totale del 15% nelle femmine e del 19% nei maschi. Il controllo a dodici mesi mise in luce un cambiamento del trend, dovuto probabilmente, all'allentamento dell'attenzione

agli aspetti nutrizionali consecutivo alle vacanze estive (5).

Il Centro per l'Informazione sulla Nutrizione rimase attivo sino al 1990 continuando a controllare tutti i cittadini che si presentavano e cercando di rinforzare il messaggio iniziale oltre che con colloqui "ad hoc" anche con opuscoli e materiale sempre nuovo e stimolante.

La modalità di rilievo dei dati e le metodiche d'intervento vennero mantenute sempre uguali.

Sulla base di quest'esperienza, con l'aiuto della Regione Emilia Romagna (Assessorati alla Sanità ed Agricoltura) e più tardi del CNR, furono lanciati il "Progetto Brisighella Scuola" ed il "Progetto Brisighella Cuore" (Brisighella Heart Study: BHS).

Intervento sulla popolazione in età scolare (Progetto Brisighella Scuola)

Il secondo gruppo di popolazione sul quale si decise un intervento specifico, fu quella scolastica (scuole, elementari e medie) e ciò non solo allo scopo di effettuare una prevenzione pre-primaria e primaria ma anche per sensibilizzare i bambini e renderli "propagandisti attivi" all'interno delle loro famiglie dei messaggi ricevuti a scuola importando in questo modo abitudini di vita più corrette. Per l'attuazione di questo tipo d'intervento, vennero seguite modalità d'indagine tracciate da esperti in comunicazione di massa e pedagogisti della Regione Emilia Romagna (Assessorati Agricoltura - Alimentazione e alla Sanità) i quali sottolinearono l'importanza di coinvolgere direttamente le strutture scolastiche.

Ai docenti fu dedicato un seminario sugli argomenti da trattare al fine di affrontare correttamente e secondo un ordine pre-stabilito, le tematiche inerenti l'intervento ovvero: alimentazione, colesterolo, attività fisica, condizionamenti esterni. Venne di-

istribuito loro un manuale sulla comunicazione affinché potessero svolgere più agilmente il proprio compito. Come supporto pratico alla divulgazione dei messaggi fu approntato, per gli alunni, materiale di immediata ricezione come posters e schede illustrative di verifica con domande “ad hoc” da compilarsi individualmente e commentarsi in classe.

Le schede furono strutturate in modo tale che l'acquisizione dei concetti forniti dagli insegnanti, avvenisse in maniera graduale: dalla conoscenza delle tematiche colesterolo, sana alimentazione, stile di vita alla “lettura” corretta dei messaggi forniti dai mass media. Tali schede conoscitive vennero distribuite nel corso dell'anno scolastico, ritenendo di fondamentale importanza conoscere le abitudini alimentari e lo stile di vita degli alunni per promuovere eventuali modifiche, in senso positivo, al lavoro svolto dagli insegnanti ed al nostro. I metodi così impiegati si proponevano di sviluppare nei bambini una lettura critica dei messaggi pubblicitari (in particolare quelli attinenti gli alimenti) e cercavano di far scaturire il messaggio educativo da esperienze concrete in modo da far interagire il vissuto personale con le informazioni ricevute.

Quest'indagine ha riguardato un campione di 426 alunni di cui 216 appartenenti alle scuole elementari (112 maschi e 104 femmine) e 210 delle scuole medie (107 maschi e 103 femmine).

Da una prima analisi dei dati, emerse che le abitudini alimentari non erano completamente errate da un punto di vista qualitativo e di distribuzione calorica. Dai dati inerenti ai grassi da condimento emerse, nelle scuole elementari, una preferenza per l'olio d'oliva cui seguiva burro, margarina, olio di semi e strutto.

Quest'aspetto si modificava negli alunni delle scuole medie nei quali lo strutto era

preferito alla margarina e agli oli vegetali. La maggioranza degli alunni dei due tipi di scuole, affermò di porre maggior attenzione all'alimentazione ora che era venuta a conoscenza dei danni che il colesterolo avrebbe potuto provocare.

Dall'analisi dei dati raccolti nella terza scheda, emerse che la maggior parte degli alunni vedeva la televisione 2-3 ore il giorno, che esisteva una differenza nelle ore di visione in relazione alla classe frequentata ed al sesso e che i bambini pur dichiarando di non credere alla pubblicità, tuttavia acquistavano i prodotti presentati in televisione (6). Questa contraddizione rivelò tuttavia un certo atteggiamento critico, una consapevolezza “in fieri” verso gli stimoli della pubblicità, anche se poi i bambini ne rimanevano ugualmente condizionati.

Nel Giugno 1988 a fine anno scolastico, si fece un primo rilevamento della colesterolemia mediante tecnica rapida (dry chemistry).

Al progetto aderirono 320 alunni (190 maschi e 130 femmine). Per ognuno di loro si compilò una cartella che comprendeva la raccolta di dati anagrafici, anamnestici, antropometrici, biochimici, alla quale seguiva il prelievo di sangue dal dito per la determinazione della colesterolemia.

Nell'anno scolastico 1988/1989 gli insegnanti arricchirono ulteriormente la tematica “alimentazione” iniziata l'anno precedente, introducendo il concetto di “fattori di rischio” consentendo così agli alunni di avere una visione più ampia del problema colesterolo. A distanza di un anno dal primo rilevamento della colesterolemia mediante tecnica rapida (dry chemistry) ai 320 alunni che avevano aderito al progetto, venne fatto un secondo rilevamento. Oltre a questo il personale operante nel Centro per l'Educazione Nutrizionale, effettuò una verifica dello stato di acquisizione delle nozioni ricevute mediante indagine verbale e

con questionario di verifica comprendente domande di ordine generale e personale. I questionari così compilati, dopo codifica ed elaborazione dei dati, mostrarono una ricezione corretta del messaggio del “Progetto Brisighella Scuola” da parte degli alunni e un trasferimento dello stesso alle famiglie. I dati più significativi che emersero, specie negli adolescenti delle scuole medie, furono una riduzione del consumo di grassi animali ed un incremento del consumo di verdure. In merito ai dati sulla colesterolemia rilevata in 320 alunni, quale taglio indicativo venne considerato “ad alto rischio” un valore di colesterolo superiore o uguale a 180 mg/dl. Nel primo rilevamento del giugno 1988 il range della colesterolemia oscillava tra i 100 mg/dl. ed i 240 mg/dl. Nel secondo rilevamento del giugno 1989 i dati mostrarono uno spostamento della colesterolemia verso valori più bassi con scomparsa della classe che nell’88 presentava i valori più elevati (220 mg/dl.- 240 mg/dl.) e comparsa di una nuova classe i cui valori variavano da 80 mg/dl. a 100 mg/dl.

La percentuale di alunni con valori di colesterolo superiore a 180 mg/dl nel 1988 risultava del 26,9% passando poi a 14,6% nel 1989 sino a raggiungere il 10,6% nel controllo del 1991. Se si considera che l’intervento di tipo didattico (ma non i controlli) è terminato nel 1990 è plausibile pensare che i dati del 1991 possano indicare una persistenza della sensibilizzazione attuata sugli scolari, anche a distanza di tempo.

Intervento farmacologico sulla popolazione ad alto rischio: “Brisighella Heart Study”

Con questa strategia detta degli “alti rischi” si identificarono tutti i cittadini con valori di colesterolo totale superiore a 239 mg/dl. A quelli che dopo 6 settimane di alimentazione corretta, fornita dalle die-

tiste del Centro per l’informazione sulla Nutrizione, mantenevano valori elevati di colesterolemia nell’88 venne proposta, in collaborazione con i medici di famiglia, una terapia ipolipemizzante basata sull’assunzione di Gemfibrozil alla dose di 600 mg, per 2 volte al dì (allora in Italia non erano ancora disponibili le statine). Tutti i cittadini ad “alto rischio” vennero controllati ogni 6 mesi ed ogni 12 mesi venivano effettuati controlli strumentali (ECG ed ecotomografia della colecisti e delle vie biliari). Furono sempre segnalati i nuovi eventi cardiovascolari fatali e non fatali e vennero registrati i decessi per tutte le altre cause. Fino al 1993 il programma vide l’arruolamento di 1704 cittadini ad alto rischio, di cui 1663 accettarono di seguire l’iniziativa. I controlli (sui cittadini arruolati subito) a due anni dall’inizio dell’iniziativa mostrarono una riduzione del colesterolo totale e massimamente dei trigliceridi, un aumento del colesterolo HDL, un calo del numero degli ipertesi, un modesto decremento del numero dei fumatori, soprattutto nei giovani, e della quantità di sigarette consumate. Inoltre allora era ancora dibattuta se la terapia ipolipemizzante doveva essere continuativa o “a cicli”. Lo Studio dimostrò che nei soggetti che facevano una terapia costante (>80% della dose raccomandata giornaliera), mantenevano livelli di colesterolemia inferiori rispetto a coloro che non la facevano affatto o l’assumevano saltuariamente, inoltre non vi era differenza significativa nei livelli di colesterolemia raggiunti nei controlli tra i soggetti che assumevano la terapia incostantemente o che non l’assumevano affatto (*Figura 2*).

Dopo la conclusione del Progetto “alto rischio” lo studio ha ripreso la sua fase osservazionale con controlli quadriennali con un salto all’anno 2000.

Il progetto d’intervento sia sulla popolazione generale che sui soggetti ad alto rischio

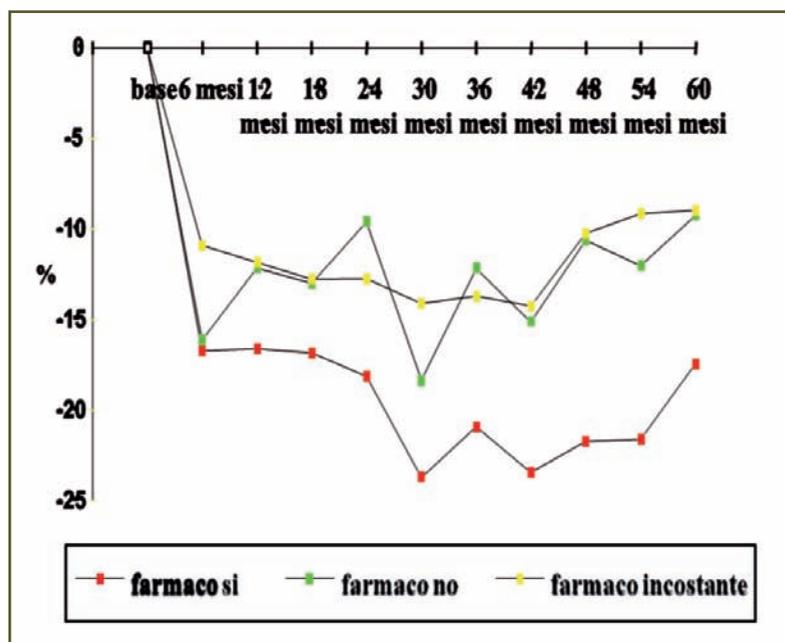


Figura 2 - Variazione percentuale dei livelli medi di LDL- Colesterolo nei controlli.

ha determinato nel periodo 1984 /1992 un sensibile aumento dei soggetti che presentavano 0 o 1 fattore di rischio a discapito di coloro che ne presentavano 2 o più di due. In particolare negli uomini i soggetti con nessun fattore di rischio erano passati dal 15,7% nel 1984 al 44,8% nel '92, e i soggetti con più di tre fattori di rischio dall'11%

nel 1984 al 1,3% nel 1992. Per le donne si è osservato lo stesso andamento, coloro che non avevano fattori di rischio erano il 17,7% nel 1984 e il 45,2% nel 1992. Le donne che avevano più di tre fattori di rischio erano il 6,5% nel 1984 e il 1,2% nel 1992. Anche nell'ultimo controllo del 2008 la distribuzione si è mantenuta simile a quella

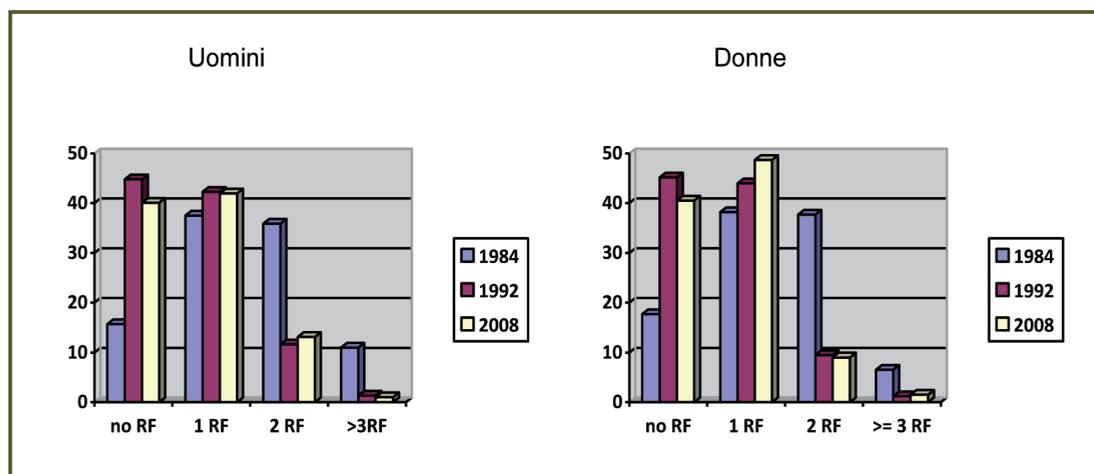


Figura 3 - Associazione dei fattori di rischio cardiovascolare in uomini e donne dello studio di Brisighella (periodo 1984-2008).

del 1992 (7) (Figura 3). Questo risultato, a nostro avviso importante, rappresenta un esempio di prevenzione “primordiale” ovvero si è riusciti ad impedire in alcuni soggetti la comparsa dei fattori di rischio. Nella coorte femminile in fase perimenopausale che ha partecipato allo studio durante il periodo di intervento educativo, si è osservata una netta riduzione nell’incidenza di fattori di rischio cardiovascolari e di sindrome metabolica rispetto alle donne entrate in menopausa prima della fase di intervento (8). Alla luce di questi dati si è valutata la mortalità cardiovascolare. Fino al 1988 si era sempre mantenuta a livelli decisamente superiori alla media nazionale e regionale (650 vs 470 in ER e 410 in Italia /100.000/anno), in seguito dal 1989 si è instaurato un trend in discesa che l’ha riportata nel 1994 nella media regionale (500/100.000/anno) (Figura 4).

Oltre a questo aspetto particolarmente importante dell’analisi dei dati di Brisighella (9) nello studio si è data importanza anche alle possibili interazioni tra i vari fattori di rischio, e in particolare tra ipercolesterolemia e ipertensione arteriosa. Infatti, negli ultimi 10 anni molte prove sono state

fornite a sostegno dell’esistenza di una relazione tra anomalie del profilo lipidico e lo sviluppo di ipertensione (10). In particolare, la presenza di livelli di LDL-C al di sopra del range di normalità è associato con un aumento significativo del rischio relativo di sviluppo di ipertensione probabilmente come conseguenza di una sovr’espressione tissutale dei recettori AT1 per l’angiotensina II (11).

Il rapporto tra ipertensione arteriosa e profilo lipidico è stato ampiamente studiato nella popolazione BHS valutando l’influenza di ipercolesterolemia sullo sviluppo e la progressione della malattia ipertensiva. La relazione lineare tra i livelli di colesterolo plasmatico e pressione arteriosa sia sistolica (PAS) che diastolica (PAD) è stata valutata in una coorte di 1623 soggetti di entrambi i sessi, suddivisi per cinque decenni di età (12).

È stata trovata una significativa relazione lineare tra i valori pressori e il colesterolo totale in tutta la popolazione e nelle due decenni più giovani (30-39 anni, 40-49 anni), mentre scompare con l’aumentare dell’età. Questi dati sono in accordo con quelli pubblicati nello studio Tromso (13) e indicano

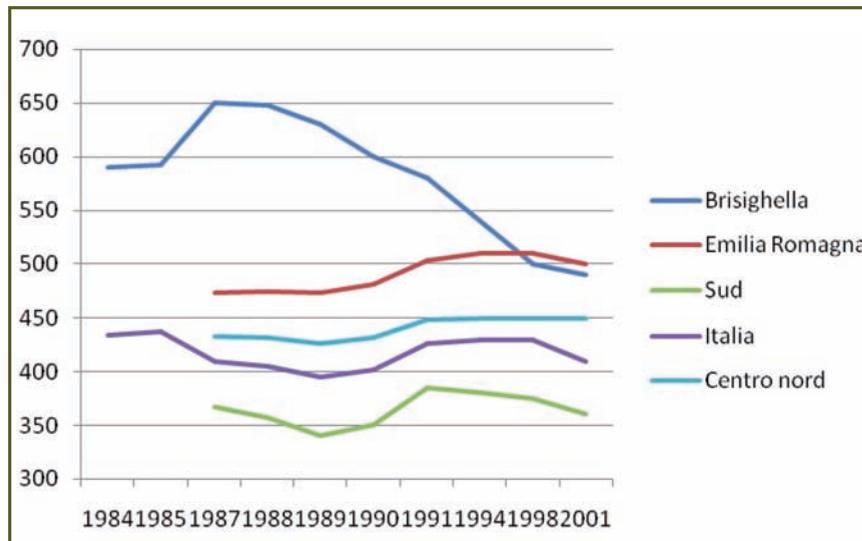


Figura 4

Mortalità cardiovascolare a Brisighella e in Italia incidenza 100.000/anno.

chiaramente la possibilità che elevati livelli di colesterolo possano contribuire ad un aumento dei valori pressori. Inoltre una rianalisi di dati più recenti mostra chiaramente come i livelli sierici di apolipoproteina B siano correlati con PAS, PAD e di polso, anche più di quanto correli LDL-C, suggerendo che l'aterogenicità delle LDL possa estrinsecarsi anche attraverso questo meccanismo (14).

I risultati dello studio di Brisighella sono in accordo con quelli di uno studio epidemiologico effettuato in una coorte di soggetti cinesi (15) in cui l'ipercolesterolemia è stata descritta come un significativo fattore di rischio per lo sviluppo di ipertensione.

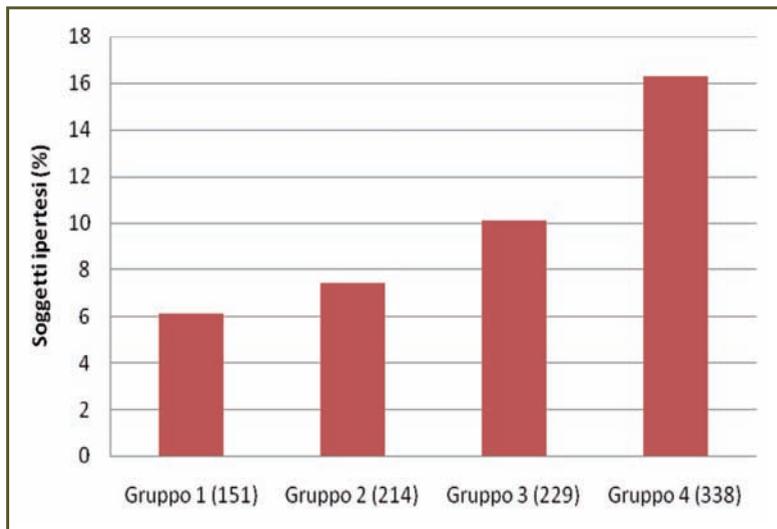
L'incidenza di ipertensione è stata studiata in diversi sottogruppi della popolazione, dello studio di Brisighella, suddivisi in base ai livelli sierici di colesterolo totale (16). In particolare, si è valutato su un follow-up di 12 anni, l'incidenza di ipertensione arteriosa (PAS/ PAD >140/90 mmHg) in tre sottogruppi di pazienti con normale (<200 mg/dl), lievemente aumentati (201-240 mg / dl), o elevati livelli di colesterolo nel siero (>240 mg /dl) dopo avere corretto per i principali fattori di rischio che contribuiscono allo sviluppo di ipertensione (16). L'incidenza di ipertensione stabile era aumentata nel periodo 1972-1988 ed era paragonabile a quella riportata in altre indagini nella stessa area (17).

Età, pressione arteriosa e BMI al basale erano associati allo sviluppo di ipertensione stabile. Dopo aggiustamento per tali variabili confondenti, l'incidenza e il rischio relativo di ipertensione stabile era aumentato nei pazienti con più alti livelli di colesterolo totale. Sebbene l'aumentare dell'età e la PAS al basale siano i fattori più importanti per lo sviluppo di ipertensione i livelli elevati di colesterolo totale sono stati associati con un aumentato rischio di ipertensione in ogni fascia di età, indi-

pendentemente dal valore di PAS basale. I risultati dello studio di Brisighella sono in accordo con quelli riportati dallo Health Study delle donne (18), nonché dal Physician Health Study (19) e supportano l'ipotesi che l'ipercolesterolemia potrebbe, indipendentemente, contribuire allo sviluppo dell'ipertensione stabile.

La relazione tra ipercolesterolemia e ipertensione potrebbe anche essere dovuta a una memoria condivisa su base genetica e ambientale. Abbiamo cercato di valutare se questo rapporto potesse essere modificato dalla riduzione della colesterolemia. Gli effetti del controllo lipidico sullo sviluppo di ipertensione sono stati studiati in modo prospettico su 932 soggetti non diabetici di entrambi i sessi con valori pressori <140/90 mmHg e da normali (<200 mg/dl) ad elevati (\geq 200 mg / dl) livelli di colesterolo totale (20) (*Figura 5*).

I soggetti sono stati arruolati nello studio, anche se non erano trattati con farmaci ipolipemizzanti, sono stati rivalutati dopo 4 e 8 anni di follow-up, e sono stati gestiti secondo la ordinaria pratica clinica. Assunzione di Na⁺, K⁺ e carboidrati è stata mantenuta 'ragionevolmente' costante durante lo studio attraverso un modello educativo comune. Dopo l'arruolamento i soggetti sono stati divisi in quattro sottogruppi: Gruppo 1: colesterolo totale normale sia a livello basale e dopo 4/8 anni, gruppo 2: colesterolo totale elevato al basale ma normale dopo 4/8 anni; gruppo 3: il colesterolo totale normale al basale e elevato dopo 4/8 anni; gruppo 4: colesterolo totale elevato sia al basale che dopo 4/8 anni. Il principale end point era l'incidenza di ipertensione stabile, definita come PAS/PAD >140 e/o 90 mmHg e/o trattamento antipertensivo. Dopo aggiustamento per i principali fattori di rischio confondenti (età, sesso, HDL-C, trigliceridi) l'incidenza dell'ipertensione è risultata

**Figura 5**

Incidenza di Ipertensione per gruppi di livelli di colesterolemia. Gruppo 1: colesterolo totale normale sia a livello basale che dopo 4/8 anni, gruppo 2: colesterolo totale elevato al basale ma normale dopo 4/8 anni; gruppo 3: il colesterolo totale normale al basale e elevato dopo 4/8 anni; gruppo 4: colesterolo totale elevato sia al basale che dopo 4/8 anni. Colesterolo normale: ≤ 200 mg/dl. Colesterolo elevato: >200 mg/dl.

significativamente aumentata nei pazienti con colesterolo totale sopra il livello normale (gruppi 3 e 4). L'ipertensione è direttamente correlata alla persistenza di alterazioni lipidiche e maggiormente nei soggetti con livelli elevati di colesterolo totale sia all'arruolamento che dopo 4 e 8 anni di follow-up (Gruppo 4). Per livelli comparabili di colesterolo totale l'incidenza di ipertensione era maggiore nelle donne e nei soggetti più giovani (età <65 anni) mentre nessun effetto della colesterolemia totale era stato osservato in pazienti maschi anziani.

In un campione di popolazione ($n = 1356$) con livelli di colesterolo totale ≥ 239 mg / dl trattati in maniera randomizzata per 5 anni (1988-1993) con dieta a basso contenuto di grassi, colestiramina, gemfibrozil o simvastatina, è stata osservata una diminuzione significativa della pressione arteriosa nei due quartili superiori di pressione sistolica (≥ 140 mm Hg) e la riduzione era maggiore nei soggetti trattati con farmaci ipolipemizzanti, che determinavano una maggiore riduzione dei livelli plasmatici di LDL-C. La diminuzione della pressione arteriosa è stata maggiore nei pazienti

trattati con le statine e in particolare nei soggetti nel quartile più alto di colesterolemia (21). Pertanto, i risultati del BHS supportano chiaramente la possibilità che la gestione efficace del profilo lipidico possa influenzare significativamente la fisiopatologia dell'ipertensione arteriosa (22); i dati sono in accordo con i precedenti risultati simili ottenuti con fibrati (23). Una più aggressiva strategia di controllo dei lipidi nelle popolazioni normotese può migliorare sensibilmente il profilo di rischio cardiovascolare riducendo l'incidenza di ipertensione nel tempo. L'analisi dei dati dello studio Brisighella ha anche portato alla verifica dei fattori associati allo sviluppo di diabete di tipo 2 (24) e alla stima della prevalenza della Iperlipoproteinemia Familiare Combinata (25) in questa popolazione. Inoltre in uno studio recente condotto su di un sotto gruppo di soggetti è stata valutata la correlazione fra ormoni sessuali, adipochine e pattern metabolico in uomini e donne per diverse fasce di età (26, 27). La correlazione tra attività fisica e eventi cardiovascolari, nella popolazione di Brisighella, è stata valutata in un lavoro in corso di pubblicazione (28).

BHS: presente e futuro

La coorte dello studio Brisighella ha fornito dati come popolazione di controllo all'interno dell'ambizioso progetto DIALER (Diagnostica avanzata in lipidologia-Emilia-Romagna) che sta studiando la correlazione fra marcatori di danno vascolare precoce, funzionalità del trasporto inverso del colesterolo, marcatori di ossidazione lipoproteica e distribuzione delle sottofrizioni lipoproteiche in diverse tipologie di pazienti (diabetici, nefropatici e con dislipidemia su base genetica) (29).

È inoltre in corso un ampio studio genetico e farmacogenetico su tutta la coorte BHS, in particolare col supporto dell'unità di ricerca in farmacogenetica dell'Università di Bologna.

Infine, quest'anno è iniziata la survey di popolazione del quarantennale, in collaborazione con gli amministrazione comunale, i medici di famiglia di Brisighella, personale della locale azienda sanitaria, che, oltre a prevedere l'arruolamento degli offsprings, includerà la valutazione di parametri strumentali avanzati su tutta la popolazione (Pulse-Wave Analysis, Pulse Wave Velocity, Augmentation Index, ABI) e di un set di marcatori laboratoristici di rischio cardiometabolico quali la microalbu-

minuria (con la collaborazione del Dipartimento di Cardionefrologia dell'Università di Genova), marcatori di insulino-resistenza, flogosi sistemica e di metabolismo del tessuto adiposo (con la collaborazione del Dipartimenti di Medicina Interna e Terapia dell'Università di Pavia).

Bibliografia

1. Descovich GC, Rimondi S, Sangiorgi Z, Baggiosi A, Ceredi C, Meliota P, Montaguti U, Naldoni C, Pedrini O, Brunelli A, Casarini C. Rilievi preliminari sull'incidenza di iperlipoproteinemie e di cardiovasculopatie in una comunità romagnola a prevalente struttura economica agricola. *Bollettino Soc. Italiana di Cardiologia*. 1972; 864-72.
2. Festi D, Lalloni L, Taroni F, Barbara L, Menotti A, Ricci G. Inter and intra-observer variation in ultrasonographic detection of gallstones: the Multicenter Italian study on epidemiology of cholelithiasis (M.I.COL.). *Eur J Epidemiol*. 1989; 5(1): 51-57.
3. Descovich GC, Dormi A, Minardi A, Benassi B, Cavina A, Ceccardi M, Ceredi C, D'Addato S, De Simone G, Magri GL, Matteucci A, Sangiorgi Z, Copparoni G, Mambelli R, Santarella S, Mannino G. L'Indagine di Brisighella. Studio dei fattori di rischio metabolici in un borgo dell'Emilia Romagna (Prima parte). *Alimentazione & dintorni. Suppl. Al n° 156 di The Practitioner*. 1992; 4: 22.
4. Descovich GC. The Brisighella Heart study: an interim report. *Eur Heart*. 1990; 11 (Suppl. H): S32-37.
5. Descovich GC, et al. Progetto Brisighella: effetto dell'intervento preventivo a breve termine. *Prevenzione vascolare*. 1993; 50: (N. spec.) 69-71.
6. Sangiorgi Z, D'addato S, La Regina Giuseppina, Dormi A, Gaddi A. Consumo di televisione in una popolazione scolastica dell'Emilia Romagna. The Brisighella School project. *Riv. Pediatr. Prev. Soc.* 1995; 45: 49-53.
7. Cicero AFG, Dormi A, D'Addato S, Borghi C on behalf of the Brisighella Heart Study Staff. From risk factor assessment to cardio-

Progetti Internazionali e Nazionali in cui lo studio di Brisighella è inserito:

Multicenter Italian Study on Cholelithiasis (MICOL)

WHO European Risk Factor Co-ordinated Analysis (ERICA)

Risk Factors and Life Expectancy Project

WHO Countrywide Integrate Noncommunicable Disease Intervention (CINDI)

RISKARD 2000

RISKARD 2005

Advanced Diagnostic Support in Lipidology (ADSL) project

- vascular disease risk and mortality modification: the first 40 years of the Brisighella Heart Study. *Clinical Lipidology (Clin Lipidol)*. 2011; 6(3): 269-276.
8. Cicero AF, Dormi A, D'Addato S, Gaddi AV, Borghi C. Long-term effect of a dietary education program on postmenopausal cardiovascular risk and metabolic syndrome: the Brisighella Heart Study. *J Womens Health*. 2010; 19(1): 133-137.
 9. Arrigo FG, Cicero, Dormi A, D'Addato S, Borghi C. On behalf of the Brisighella Heart Study Staff: From risk factor assessment to cardiovascular disease risk and mortality modification: the first 40 years of the Brisighella Heart Study, *Clin. Lipidol.* (2011) 6(3): 269-276.
 10. Borghi C, Cicero AFG: Hypertension and hypercholesterolemia: from theory to cardiovascular disease risk prevention. *Hot Topics Cardiol*. 2008; 12: 1-28.
 11. Strehlow K, Wassmann S, Bohm M, Nickenig G: Angiotensin AT1 receptor overexpression in hypercholesterolaemia. *Ann. Med.* 2000; 32(6): 386-389. Nickenig G, Bohm M: Regulation of the angiotensin AT1 receptor expression by hypercholesterolemia. *Eur. J. Med. Res.* 2(7), 285-289 (1997).
 12. Borghi C, Dormi A, Cicero AFG, Cosentino ER, D'Addato S, Viozzi P. Effects of age on the relationship between lipid profile and blood pressure in the Brisighella Heart Study. *J. Hypertens.* 2009; 27(4); S113.
 13. Bonaa KH, Thelle DS. Association between blood pressure and serum lipids in a population. The Tromso Study. *Circulation*. 1991; 83(4): 1305-1314.
 14. Cicero AF, D'Addato S, Veronesi M, Rosticci M, Santi F, Dormi A, Borghi C. Brisighella Heart Study Group. Relationship between blood pressure, cholesterolemia and serum apolipoprotein B in a large population sample: the Brisighella Heart Study. *J Hypertens.* 2012; 30(3): 492-496.
 15. Ruixing Y, Jinzhen W, Weixiong L, Yuming C, Dezhai Y, Shangling P. The environmental and genetic evidence for the association of hyperlipidemia and hypertension. *J. Hypertens.* 2009; 27(2): 251-258.
 16. Borghi C, Dormi A, Gaddi A, Ambrosioni E. Relationship between serum cholesterol and development of hypertension in the population of the Brisighella Heart Study. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16(5); A207.
 17. Ambrosioni E, Leonetti G, Pessina AC, Rappelli A, Trimarco B, Zanchetti A. Patterns of hypertension management in Italy: results of a pharmacoepidemiological survey on antihypertensive therapy. Scientific Committee of the Italian Pharmacoepidemiological Survey on Antihypertensive Therapy. *J Hypertens.* 2000; 18: 1691-1699.
 18. Sesso HD, Buring JE, Chown MJ, Ridker PM, Gaziano JM. A prospective study of plasma lipid levels and hypertension in women. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165 (20): 2420-2427.
 19. Halperin RO, Sesso HD, Ma J, Buring JE, Stampfer MJ, Gaziano JM: Dyslipidemia and the risk of incident hypertension in men. *Hypertension*. 2006; 47(1): 45-50.
 20. Borghi C, Cicero AFG, Cardella G et al. Changes in levels of serum cholesterol and development of hypertension in the Brisighella Heart Study. *J. Hypertens.* 2010; 28: e406.
 21. Borghi C, Dormi A, Veronesi M, Sangiorgi Z, Gaddi A. Brisighella Heart Study Working Party: Association between different lipid-lowering treatment strategies and blood pressure control in the Brisighella Heart Study. *Am. Heart J.* 2004; 148(2), 285-292.
 22. Ekelund LG. Lowering lipids and the genesis of hypertension. *Drugs.* 1988; 36 (Suppl. 3): 21.
 23. Committee of Principal Investigators. A cooperative trial in the primary prevention of ischemic heart disease using clofibrate. *Br. Heart J.* 1978; 40: 1069-1018.
 24. Cicero AF, Dormi A, Nascetti S, Panourgia MP, Grandi E, D'Addato S, Gaddi A. Relative role of major risk factors for Type 2 diabetes development in the historical cohort of the Brisighella Heart Study: an 8-year follow-up. *Diabet Med.* 2005; 22 (9): 1263-1266.
 25. Cicero AF, Manca M, Bove M, Dormi A, Borghi C, Gaddi AV. Brisighella Heart Study group. Detection of familial combined hyperlipoproteinaemia patients in the Brisighella Heart Study historical cohort: an epi-

- demiological approach. *J Inherit Metab Dis.* 2007; 30 (2): 268.
26. Cicero AF, Magni P, Lentini P, Ruscica M, Dozio E, Strollo F, Borghi C; Brisighella Heart Study Staff. Sex hormones and adipokines in healthy pre-menopausal, post-menopausal and elderly women, and in age-matched men: data from the Brisighella Heart study. *J Endocrinol Invest.* 2011; 34 (7): e158-162.
27. Cicero AF, Magni P, Moré M, Ruscica M, Dozio E, Steffani L, Borghi C, Strollo F. Adipokines and sexual hormones associated with the components of the metabolic syndrome in pharmacologically untreated subjects: data from the brisighella heart study. *Int J Endocrinol.* 2011; 2011: 724-816.
28. Cicero AFG, D'Addato S, Santi F, Ferroni A, Borghi C. On behalf of the the Brisighella Heart Study group. Leisure-time physical activity and cardiovascular disease mortality: the Brisighella Heart Study. *Journal of Cardiovascular Medicine (J Cardiovasc Med).* 2012; In press.
29. Ardigò D, Bernini F, Borghi C, Calandra S, Cicero AFG, Favari E, Fellin R, Franzini L, Vigna GB, Zimetti F, Zavaroni I. On behalf of the ADSL project investigators. Advanced diagnostic support in lipidology project: role for phenotypic and functional evaluation of lipoproteins in dyslipidemias. *Clinical Lipidology (Clin Lipidol).* 2010; 5(3): 329-337.