

## EDITORIALE

# ORIGINE E BREVE STORIA DELL'EPIDEMIOLOGIA CARDIOVASCOLARE

## Origin and short history of cardiovascular epidemiology

**ALESSANDRO MENOTTI***Associazione per la Ricerca Cardiologica, Roma***SUMMARY**

Cardiovascular epidemiology is a scientific discipline that started around the mid of the 20<sup>th</sup> century, preceded by sporadic observations of geographical pathology. It is focused on coronary heart disease, stroke and other atherosclerotic manifestations.

Prototypal studies were the Minnesota Business and Professional Men Study, the Framingham Heart Study and the Seven Countries Study, followed by many others initially in North America and Northern Europe, then in Southern Europe and elsewhere.

Major accomplishments were the identification of large differences in incidence and mortality across different populations, partly explained by population characteristics and living habits and the identification of the so called risk factors and their predictive and partially causal role, enabling to make probabilistic prediction of events and putting the basis of prevention. Beyond major risk factors such as sex, age, cigarette consumption, blood pressure, cholesterol and diabetes, an important role is played by some behavioral factors like eating habits and physical activity. Emerging risk factors identified more recently were not able to improve substantially the predictability of events. A series of trials of different structure have shown the partial reversibility of risk based on induced changes of modifiable risk factors.

Declining trends in incidence and mortality from cardiovascular diseases have been shown in many countries, starting in the 1970's, while reverse trends were seen in others.

Great expectation is posed on genetic risk factors in view of improving prediction and prevention.

**Keywords:** *Cardiovascular diseases, epidemiology, risk factors, prediction, prevention.*

**Introduzione**

L'epidemiologia cardiovascolare è una disciplina scientifica che è nata attorno alla metà del secolo scorso.

Secondo alcuni storici una data precisa,

anche se arbitraria, può essere il 1947 (1), anno in cui è iniziato il primo studio epidemiologico di popolazione sulla cardiopatia coronarica: il Minnesota Business and Professional Men Study.

**I Pionieri**

Peraltro, l'epidemiologia cardiovascolare è stata preceduta da una serie di osser-

*Indirizzo per la corrispondenza*

Alessandro Menotti

VP Associazione per la Ricerca Cardiologica

Via Latina, 49 - 00179 Roma

menottia@tin.it

vazioni classificabili come “patologia geografica” avvenute nella prima metà dello stesso secolo da parte di pionieri, spesso viaggiatori e curiosi, che hanno sviluppato l’interesse per questo problema (2).

Per esempio, Cornelius De Langen era un medico olandese mandato a insegnare medicina in Indonesia all’inizio del 1900. Misurava la colesterolemia a tutti e si accorse che quella dei locali era molto più bassa di quella dei suoi connazionali. Notò poi che “l’angina pectoris” era una condizione praticamente inesistente tra i primi, mentre era un fenomeno abbastanza frequente tra i secondi. Attribuì la bassa colesterolemia dei locali alle loro abitudini alimentari, sostanzialmente vegetariane.

Isodore Snapper, un altro olandese allievo di De Langen, andò a insegnare medicina all’Università di Pechino negli anni 1930 e, disponendo dell’elettrocardiografo, si accorse che le alterazioni da infarto miocardico erano eccezionali tra i Cinesi, mentre erano molto più frequenti tra gli Europei che vivevano in Cina. Attribuì le differenze alla dieta sostanzialmente vegetariana dei Cinesi.

Haqvin Malmros documentò che durante la seconda guerra mondiale la mortalità per malattie cardiovascolari in Svezia era notevolmente diminuita e attribuì il fenomeno alle ristrettezze alimentari che si erano verificate anche in Svezia, pur trattandosi di un paese neutrale.

Ancel Keys, il fisiologo che con il Seven Countries Study identificò la Dieta Mediterranea, e Paul D. White, il cardiologo del Presidente Eisenhower, viaggiarono insieme in molti paesi all’inizio degli anni 1950 e si accorsero che dove la colesterolemia era bassa i medici ospedalieri locali riferivano una notevole rarità dell’infarto miocardico.

Anche chi scrive è stato influenzato, nelle fasi iniziali della propria carriera, da esperienze di questo tipo, con osservazio-

ni eseguite in Libia nei primi anni 1960, dove la cardiopatia coronarica a livello ospedaliero era molto rara tra gli Arabo-Libici, mentre lo era molto di più nelle minoranze italiana ed ebraica.

A quel tempo la dieta degli Arabo-Libici, come documentato da indagini dedicate della FAO, era praticamente vegetariana con solo il 9% di proteine di origine animale ed un consumo di grassi pari al 13% delle calorie totali.

La concettualità e le attività dell’epidemiologia cardiovascolare si sono sviluppate a partire dalla metà del secolo scorso in varie sedi, ma 3 o 4 sono quelle che hanno i maggiori riconoscimenti nell’aver lanciato le prime idee ed avviato i primi studi.

Al Laboratory of Physiological Hygiene dell’Università del Minnesota viene riconosciuta l’impostazione concettuale della ricerca di popolazione con l’idea di misurare un certo numero di caratteristiche individuali in un gruppo di popolazione sana, di seguire la stessa nel tempo in attesa che si verificano degli eventi, per poter poi stabilire se esistano delle associazioni tra le misure iniziali e gli eventi.

Inoltre tale laboratorio sviluppò varie procedure standardizzate di metodologia tra cui il Codice del Minnesota per la lettura quantitativa dell’elettrocardiogramma, contribuì alla scrittura del manuale WHO Cardiovascular Survey Methods (3), eseguì il primo studio epidemiologico su popolazione riguardante la cardiopatia coronarica (4). Successivamente ha avviato un altro studio prototipale, il Seven Countries Study of Cardiovascular Diseases (5).

Allo Studio di Framingham, con i suoi collegamenti con la Boston University e con l’NHBLI dell’NIH, va il merito di aver sviluppato lo studio più importante nel settore, quello che ha fornito la maggior quantità di contributi alle conoscenze sull’argomento (6).

La London School of Hygiene è stata la sede dei primi collegamenti importanti tra la statistica moderna e l'epidemiologia, di alcuni studi iniziali dedicati a quesiti particolari (p.e. attività fisica e cardiopatie), di sviluppi metodologici tra cui la creazione di alcuni questionari standard per la diagnosi di angina pectoris, infarto miocardico e claudicatio intermittens, di un sostanziale contributo al manuale WHO Cardiovascular Survey Methods (3), e la sede di corsi dedicati all'addestramento di epidemiologi nel settore cardiovascolare.

Un ruolo importante è stato svolto dal Cardiovascular Unit e Office for Chronic Diseases dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, con sede a Ginevra e a Copenhagen rispettivamente, nel promuovere attività di vario tipo nel settore, sempre in collaborazione internazionale.

### Studi prototipali

Vi sono almeno tre studi che possono essere definiti in questo modo per le loro peculiari caratteristiche.

Il *Minnesota Business and Professional Men Study* è storicamente il primo studio epidemiologico sulla cardiopatia coronarica con inizio nel 1947 (4). Ha avuto il merito di aver lanciato l'idea degli studi longitudinali di popolazione, e di aver misurato alcune variabili iniziali mai più considerate da altri, come il metabolismo basale, il cold pressor test, il peso specifico del corpo per completa immersione in acqua (per la stima del grasso corporeo), la prova da sforzo ed altri. Le critiche rivolte a questo studio riguardano le piccole dimensioni e lo scarso numero di pubblicazioni.

Lo studio noto come *Framingham Heart Study* (6) è divenuto il punto di riferimento dell'epidemiologia cardiovascola-

re per il gran numero di contributi, per l'identificazione iniziale e la valutazione dei fattori di rischio classici, per la produzione delle prime analisi multivariate del rischio e dei primi strumenti pratici per la stima del rischio (7).

Passerà quindi alla storia per aver prodotto una svolta nelle modalità con cui studiare le cause delle malattie non trasmissibili. Purtroppo per lo studio di Framingham non è mai stato possibile identificare una precisa data di inizio e il follow-up della prima coorte iniziale si è apparentemente perso dopo circa 25 anni.

Inoltre lo studio è stato caratterizzato da una bassa partecipazione iniziale, dalla non misurazione della colesterolemia all'esame iniziale, e dall'uso di alcune tecniche statistiche di dubbio valore, come per esempio il ri-ciclaggio degli individui ancora sani ogni due anni per ampliare il denominatore degli eventi, che alla fine hanno riguardato periodi di soli 2 anni (anziché di multipli di 2). Infine, non è mai stata data una spiegazione razionale per l'uso della terapia anti-ipertensiva quale fattore di rischio.

Il *Seven Countries Study of Cardiovascular Diseases* (5) è il prototipo degli studi che hanno eseguito confronti tra coorti diverse a livello internazionale, situate in paesi e culture diverse.

Ha documentato l'esistenza di grandi differenze di incidenza e mortalità coronarica tra diversi paesi, spiegando una parte di tali differenze con le diversità basali della colesterolemia, del consumo di grassi saturi e in parte della pressione arteriosa. Ha inoltre rappresentato la base per l'identificazione della cosiddetta Dieta Mediterranea (8). Le critiche a questo studio riguardano la scelta forse arbitraria dei paesi coinvolti e le dimensioni modeste (in media 800 soggetti) dei singoli campioni.

### Altri studi

Oltre agli studi prototipali sono stati eseguiti molti altri studi che inizialmente hanno riguardato i paesi del Nord America e del Nord Europa, per poi estendersi a molti altri in Europa ed altrove.

Nel corso dell'ultimo decennio sono comparsi risultati di molti studi eseguiti in Asia, in Medio-Oriente e in America Latina.

Per la maggior parte di tratta di studi osservazionali, ma esiste anche un lungo elenco di studi sperimentali diretti a verificare le possibilità di prevenzione primaria e secondaria.

Un lungo elenco di quelli avviati nei primi anni dell'epidemiologia cardiovascolare è riportato in un sito Web (1). Una selezione degli stessi è riportata nella *Tabella 1*.

### Acquisizioni fondamentali

L'epidemiologia cardiovascolare ha anzitutto descritto la *dimensione del problema*, misurando accuratamente prevalenza, incidenza, mortalità, letalità.

Tuttavia, l'acquisizione scientifica fondamentale dell'epidemiologia cardiovascolare è costituita dalla *identificazione dei fattori di rischio* delle malattie cardiovascolari su base aterosclerotica e quindi da un nuovo approccio nello studio della causalità delle malattie su base probabilistica. Ovviamente tale approccio ha sollevato molte critiche ma attualmente è il migliore di cui disponiamo per lo studio di eventi a causalità multipla. In questo ambito i fattori identificati e proposti sono molto numerosi e possono essere classificati in molte categorie diverse, anche se alla base rimangono sempre pochi fattori "classici"

**Tabella 1 - Selezione dei principali studi osservazionali iniziati nei primi 15 anni di epidemiologia cardiovascolare.**

Denominazione comune	Paese	Anno di inizio
Minnesota Business and Professional Men	USA	1947
Framingham Heart Study	USA	1948
Los Angeles Civil Servants Study	USA	1949
London Transport and Postal Workers Study	Gran Bretagna	1949
British Doctors Study	Gran Bretagna	1951
Albany Civil Servants Study	USA	1953
Seven Countries Study	USA, Finlandia, Olanda, Italia, Ex-Yugoslavia, Grecia Giappone	1957
Chicago Western Electric Study	USA	1957
Chicago People Gas Study	USA	1958
Tecumseh Community Health Study	USA	1959
Western Collaborative Group Study	USA	1960
Evans Country Heart Study	USA	1960
Stockholm Study	Svezia	1961
Hisayama Study	Giappone	1961

che fanno da riferimento per qualsiasi ulteriore progresso (sesso, età, fumo, pressione arteriosa, colesterolemia, diabete). Una particolare categoria di fattori di rischio è costituita da quelli di natura comportamentale perchè sono quelli che meglio si adattano a tentativi di prevenzione primaria, come le abitudini alimentari (8), le abitudini al fumo (9), l'attività fisica (10) e in parte quelli di natura psico-sociale.

L'approccio probabilistico ha trovato un particolare sviluppo con l'analisi multivariata che dispone di vari modelli predittivi. In generale il potere discriminante dei modelli predittivi colloca un terzo degli eventi nel 10% superiore del rischio stimato e circa la metà nel 20% dello stesso rischio.

Tuttavia, al di là di questi valori orientativi, ben pochi progressi sono stati fatti negli anni più recenti, nonostante l'identificazione di molti nuovi fattori di rischio apparentemente predittivi. Ciò comunque ha portato, negli anni, allo sviluppo di strumenti pratici per la stima del rischio cardiovascolare, sotto forma di manuali, di carte del rischio e di software dedicati interattivi.

L'epidemiologia cardiovascolare ha consentito di monitorare i *trends secolari* della mortalità e dell'incidenza cardiovascolare che a partire dagli anni 1970 ha coinvolto molti paesi del Nord-America e del Nord Europa e successivamente anche del Sud Europa, con notevoli riduzioni di mortalità, mentre incrementi sostanziali si sono verificati nei paesi dell'Europa Orientale e probabilmente in molti paesi in via di sviluppo. Parte di tali trends sono stati spiegati con variazioni di alcuni comportamenti e di alcuni fattori di rischio, come nel Progetto Monica (11) ed in altre analisi (12).

*Trials di diverso tipo* (controllati, non controllati, su pazienti, su campioni di popolazione, su popolazioni intere, su base

igienico-fisiologica e farmacologica) hanno documentato la reversibilità del rischio. Modificando i livelli dei fattori di rischio, l'incidenza degli eventi diminuisce quasi proporzionalmente anche se tali riduzioni sono parziali e ancora non soddisfacenti (13-15).

L'epidemiologia cardiovascolare ha rappresentato anche uno *stimolo per altre discipline e attività*. Molta *ricerca di base* è stata notevolmente stimolata da suggerimenti derivati dall'attività epidemiologica, come quella sui lipidi ematici, sul ruolo della colesterolemia HDL, sulla sindrome metabolica, sugli olii marini e vegetali, sul ruolo della trombosi, sul ruolo dei vegetali, dei cereali integrali e dei micronutrienti, sugli anti-ossidanti, sull'alcool. La *sanità pubblica* è pure stata influenzata dall'epidemiologia cardiovascolare anche se in misura ridotta.

Alcune azioni, apparentemente semplici e lineari, sono alla fine state realizzate. Per fare solo due esempi, si possono ricordare le campagne contro il fumo - fino alla sua proibizione in molti ambienti - e l'etichettatura di molti alimenti con il valore energetico e la composizione chimica espressa in nutrienti. Un po' alla volta si va affermando, nella pratica clinica, *la stima del rischio cardiovascolare* al fine di identificare i soggetti a più alto rischio che meritano procedure personalizzate di prevenzione.

### **Miglioramento delle conoscenze sulle cause e sulla stima del rischio**

Negli ultimi anni sono stati identificati molti nuovi fattori di rischio (talora chiamati fattori emergenti) ma il loro contributo al miglioramento della predizione è, alla resa dei conti, risultato assai scarso (16).

Questo non esclude un ruolo patogenerico di tali fattori ma essi non hanno contribuito a migliorare la stima del rischio.

Ciò dipende, in parte, dalle correlazioni esistenti tra i vari fattori che creano competizioni matematiche tra i fattori stessi, ma forse anche dai limiti degli attuali modelli matematici che non riescono a sfruttare adeguatamente i nuovi fattori. Le prime esperienze con modelli predittivi di nuova generazione, come per esempio quelli basati sulla filosofia dei neural networks, sono risultate piuttosto deludenti. Grandi speranze sono state riposte nella possibilità di misurare ed impiegare per la stima del rischio i fattori genetici, ma anche in questo campo il loro contributo al miglioramento della predizione e alla stima della causalità è risultato modesto o addirittura marginale una volta considerata una piccola serie di fattori tradizionali (17). Un sostanziale balzo in avanti non è ancora in vista.

## Conclusioni

Nonostante i suoi limiti l'epidemiologia cardiovascolare rappresenta in definitiva un ponte tra la biologia e la prevenzione, con l'intermezzo di molte componenti come: i marcatori genetici, gli altri fattori di rischio, i marcatori di esposizione, gli studi metodologici, gli studi descrittivi ed ecologici, gli studi di coorte, gli studi caso-controllo, i trial clinici controllati, la prevenzione in gruppi ad alto rischio, gli interventi su comunità, le decisioni di politica sanitaria.

Chi ha vissuto le fasi iniziali di questa disciplina, per esempio nei primi 25 anni, può affermare di aver vissuto i tempi eroici quando:

- non si trattava solo di conoscere l'epidemiologia (peraltro in via di evoluzione), ma anche la clinica;
- era necessario padroneggiare l'uso di alcuni strumenti come l'elettrocardiografo e lo spirometro;
- erano necessarie conoscenze di biochimica, scienza della nutrizione, matematica, statistica, uso del computer, il tutto condito con un po' di demografia, sociologia, psicologia, e utilmente completato da interessi e curiosità in campo geografico, storico, culturale e linguistico, specie se l'attività vi svolgeva in molte sedi e all'estero;
- le tecnologie di alcune misure era ancora abbastanza primitiva e laboriosa rispetto agli standard attuali;
- la logistica del lavoro sul campo era complicata e rappresentava un'avventura.

Oggi molto è cambiato e sembra esserci sempre più una separazione tra coloro che raccolgono i dati e coloro che li analizzano.

L'unico vantaggio dei tempi eroici era costituito dall'assenza delle assurde regole sulla "privacy" che oggi pongono tante complicazioni e limitazioni a questo tipo di attività di ricerca. Un'esperienza vissuta a quei tempi, pur con tutte le difficoltà, rappresenta un valore che dura tutta la vita.

*If it isn't fun, it isn't epidemiology* (Henry Blackburn) (1).



**RIASSUNTO**

L'epidemiologia cardiovascolare è una disciplina scientifica che è iniziata verso al metà del 20° secolo, preceduta da sporadiche osservazioni di patologia geografica. L'attività è stata concentrata sulla cardiopatia coronarica, l'ictus e altre manifestazioni dell'arteriosclerosi.

Vanno ricordati alcuni studi prototipali, come il Minnesota Business and Professional Men Study, il Framingham Heart Study e il Seven Countries Study of Cardiovascular Disease, seguiti poi da molti altri, inizialmente in Nord America e Nord Europa, poi in Sud Europa ed altrove.

Le acquisizioni principali sono state l'identificazione di grandi differenze di incidenza e mortalità tra popolazioni diverse, parzialmente spiegate dalle caratteristiche delle popolazioni stesse e dai loro stili di vita; l'identificazione dei cosiddetti fattori di rischio e del loro potere predittivo e parzialmente causale che hanno reso possibile eseguire predizioni probabilistiche degli eventi e porre le basi per la prevenzione.

Oltre al ruolo di alcuni fattori di rischio maggiori, come il sesso, l'età, il consumo di sigarette, la pressione arteriosa, la colesterolemia e il diabete, un ruolo importante è svolto da fattori comportamentali come le abitudini alimentari e l'attività fisica. Molti altri fattori cosiddetti emergenti non sono stati in grado di migliorare la predizione degli eventi.

Una lunga serie di trials, con varie strutture, hanno dimostrato la parziale reversibilità del rischio legata a modificazione indotte di alcuni fattori di rischio.

Trends in decrescendo dell'incidenza e della mortalità cardiovascolare sono stati documentati in molti paesi a partire dagli anni 1970, mentre trends in crescendo sono stati documentati in altri.

**Parole chiave:** *Malattie cardiovascolari, epidemiologia, fattori di rischio, predizione, prevenzione.*

**Bibliografia**

1. Preventing Heart Attack and Stroke. A history of cardiovascular disease epidemiology. H Blackburn, D Labarthe, K Pyorala eds. www.epi.umn.edu/cvdepi, Regents of the University of Minnesota. 2012.
2. Blackburn H. 20th-century "Medical Marco Polos" in the origins of preventive cardiology and cardiovascular disease epidemiology. *Am J Cardiol.* 2012; 109: 756-767.
3. Rose G, Blackburn H. *Cardiovascular Survey Methods.* Geneva, World Health Organization. 1968.
4. Keys A, Taylor HL, Blackburn H, Brozek J, Anderson JT, Simonson E. Mortality and coronary heart disease among men studied for 23 years. *Arch Intern Med.* 1971; 128: 201-214.
5. Keys A (ed), Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Djordjevic BS, Dontas AS, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Menotti A, Mohacek I, Nedeljkovic S, Puddu V, Punsar S, Taylor HL, Van Buchem F. Seven Countries Study. A multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge Mass and London England, Harvard University Press. 1980.
6. Dawber TR. *The Framingham Study. The Epidemiology of Atherosclerotic Disease.* Cambridge Mass and London England, Harvard University Press. 1980.
7. American Heart Association. *Coronary risk handbook estimating the risk of coronary heart disease in daily practice.* Dallas, American Heart Association. 1973.
8. Keys A, Keys M. *How to eat well and stay well. The Mediterranean way.* Garden City, New York, Doubleday & Co. 1975.
9. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ.* 2004; 328: 1519.
10. US Dept of Health and Human Services. *Physical Activity and Health. A report of the Surgeon General.* Atlanta GA US, Centers for Disease Control and Prevention. 1996.
11. MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. Tunstall-Pedoe H, editor. Prepared by Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Tolonen H, Davidson M, Mendis S with 64 other contributors for The WHO MONICA

- Project. Geneva, World Health Organization. 2003.
12. Gouda HN, Critchley J, Powles J, Capewell S. Why choice of metric matters in public health analyses: a case study of the attribution of credit for the decline in coronary heart disease mortality in the US and other populations. *BMC Public Health*. 2012; 12: 88.
  13. Puska P, Tuomilehto J, Nissinen A, Vartiainen E. The North Karelia Project. 20 year results and experiences. Helsinki. The National Public Health Institute. 1995.
  14. Chalmers J, Arima H. Management of hypertension: evidence from the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration and from major clinical trials. *Pol Arch Med Wewn*. 2009; 119: 373-380.
  15. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005; 366: 1267-1278.
  16. Folsom AR, Chambless LE, Ballantyne CM, Coresh J, Heiss G, Wu KK, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Sorlie P, Diao G, Sharrett AR. An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 1368-1373.
  17. Morrison AC, Bare LA, Chambless LE, Ellis SG, Malloy M, Kane JP, Pankow JS, Devlin JJ, Willerson JT, Boerwinkle E. Prediction of coronary heart disease risk using a genetic risk score: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol*. 2007; 166: 28-35.