

PROGETTO DI RICERCA

STIMA DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE A LUNGO TERMINE E DELLA SOPRAVVIVENZA ATTRAVERSO UNO STRUMENTO DI PREDIZIONE PER UOMINI ITALIANI DI ETÀ MEDIA

Progetto RICALS (Rischio Cardiovascolare a Lungo
termine e Sopravvivenza)

The estimate of long-term cardiovascular risk and survival by a predictive software applicable to italian middle-aged men: RICALS PROJECT (Long-Term Cardiovascular Risk and Survival)

**ALESSANDRO MENOTTI¹, PAOLO EMILIO PUDDU², MARIAPAOLA LANTI¹,
GIUSEPPE MAIANI³, GIOVINA CATASTA³, ADALBERTA ALBERTI FIDANZA⁴**

¹Associazione per la Ricerca Cardiologica, Roma; ²Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Respiratorie, Nefrologiche, Anestesiologiche e Geriatriche, Sapienza Università di Roma, Roma;

³Centro di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione, CRA NUT, Roma;

⁴Dipartimento di Neuroscienze, Sezione di Nutrizione Umana, Università di Tor Vergata, Roma

SUMMARY

Population studies of very long duration, close to the extinction of the examined cohorts, allow to estimate the life-time incidence of cardiovascular diseases and of life expectancy and survival.

The idea to produce a predictive tool for the long-term risk of cardiovascular diseases and duration of survival as a function of recognized risk factors was made during the SISA Summer Course 2013 and has originated the construction of an interactive software named RICALS (Long-Term Cardiovascular Risk and Survival). The analysis was based on the data of the Italian Rural Areas of the Seven Countries Study of Cardiovascular Diseases, including 1712 men aged 40-59 years at entry and followed-up for 50 years.

The software estimates:

- 1) incidence of major cardiovascular events up to the age of 90 years;
- 2) the duration of survival within 50 years;
- 3) the probability of survival within the age of 81 years, roughly corresponding to the present expectancy of life of middle aged men in Italy.

The estimates use multivariate models including, as predictors, 21 risk factors associated with the various end-points. There is a large proportion of cardiovascular diseases of atherosclerotic-hypertensive nature (42%) in total mortality within the age of 81 years and within the 50 years of follow-up. When evaluating the estimated risks, there are inevitable errors that should be considered. However, this is the consequence of adopting predictive models and materials that were the best, yet not perfect, complete or exhaustively investigated, that we could assemble to perform the exercise run to reply to the questions raised.

Keywords: *Life expectancy; Long-term cardiovascular risk; Survival duration; Risk factors; Software; Predictive models.*

Indirizzo per la corrispondenza

P.E. Puddu, MD, PhD, FESC, FACC

Laboratorio di Biotecnologie Applicate alla Medicina Cardiovascolare, Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Respiratorie, Nefrologiche, Anestesiologiche e Geriatriche, Sapienza Università di Roma - Viale del Policlinico, 155 - 00161 Roma - E-mail: paoloemilio.puddu@uniroma1.it

Introduzione

L'esperienza maturata dagli studi epidemiologici più antichi, nel corso di lunghissimi periodi di follow-up, ha spostato, almeno in parte, l'interesse da specifiche condizioni morbose, come la cardiopatia coronarica, o più in generale le malattie cardiovascolari, verso la speranza di vita e la sopravvivenza. Infatti, da un lato le malattie cardiovascolari rimangono la causa di morte più comune a tutte le età e quindi i loro fattori di rischio contribuiscono in modo molto rilevante alla sopravvivenza ed alla mortalità generale. Dall'altro, la riduzione di incidenza e mortalità legate ai successi della prevenzione primaria e secondaria e della terapia (1) non fanno che spostare in avanti la speranza di vita sebbene, almeno in parte, le cause di morte cardiovascolari possano venir sostituite da altre di diversa natura. A quel punto, sorge l'interesse per la stima del rischio cardiovascolare esteso a tutta, o quasi, la durata della vita e contemporaneamente per la stima della speranza di vita.

Una serie di circostanze favorevoli ha permesso alla sezione Italiana del Seven Countries Study of Cardiovascular Diseases ed in particolare per le Aree Rurali, di proseguire il follow-up per 50 anni e, contestualmente, acquisire dati utili alla predizione del rischio cardiovascolare e della sopravvivenza che coprono l'intera durata della vita, non troncata a tempi relativamente più brevi (2-4). In un recente articolo derivato da questo studio, 48 caratteristiche personali misurate all'esame iniziale sono state correlate con la durata della sopravvivenza, identificandone un sottogruppo con significatività statistica (4). Tale stima è stata riferita a un follow-up di 50 anni, con il 97,7% di deceduti tra i 1.712 uomini di età media arruolati nel 1960. I fattori di rischio riscontrati come

significativi erano di varia natura: oltre all'età, infatti, erano presenti caratteristiche familiari (mortalità precoce del padre e della madre), caratteristiche socio-comportamentali (stato civile, fumo), caratteristiche antropometriche statiche (l'indice lateralità-linearità, il rapporto spalle-bacino), il body mass index ed il suo quadrato, la circonferenza del braccio, la pressione arteriosa, la capacità vitale ed il volume espiratorio forzato, la colesterolemia, il gerontoxon e lo xantelasma e la presenza di malattie cardiovascolari, tumori, diabete e bronchite cronica. Quasi tutte queste caratteristiche svolgono anche un ruolo di fattori di rischio per la mortalità totale in analisi condotte sulle coorti Europee del Seven Countries Study durante un follow-up di 40 anni (5). L'idea di produrre uno strumento predittivo per il rischio a lungo termine di malattie cardiovascolari e per la durata della sopravvivenza in funzione di fattori di rischio riconosciuti è stata formulata durante il Summer Course 2013 della Società Italiana per lo Studio dell'Arteriosclerosi (SISA) ed è stata favorevolmente accolta dal Gruppo di Ricerca Italiano del Seven Countries Study. Lo strumento derivato da questa analisi, rappresentato da un software interattivo denominato RICALS (Rischio Cardiovascolare a Lungo termine e Sopravvivenza), permette di stimare il rischio cardiovascolare a lungo termine e contemporaneamente la speranza di vita e le probabilità di sopravvivenza, entro un ambito di 50 anni. In questo articolo sono descritti l'origine e la struttura dei modelli predittivi utilizzati nello strumento pratico denominato RICALS.

Materiale e metodi

I dati epidemiologici utilizzati in questa sede derivano dalle Aree Rurali Italiane

del Seven Countries Study, situate a Crevalcore (Bologna) e Montegiorgio (Ascoli Piceno). I soggetti esaminati nel 1960 erano 1.712 uomini di età media (40-59 anni) corrispondenti al 98.5% del campione identificato (2-4).

In un'analisi recente delle 48 caratteristiche individuali misurate all'esame iniziale e precedentemente usate, molte di esse erano risultate significativamente associate con la durata della sopravvivenza (4). Tali caratteristiche sono state considerate per identificarne un sottogruppo che avesse potere predittivo sia per eventi cardiovascolari sia per la mortalità per tutte le cause e la sopravvivenza. Una serie di test ha permesso di selezionare i seguenti fattori di rischio: età, mortalità precoce della madre, stato di fumatore, di ex-fumatore e di fumatore attuale, consumo di sigarette, attività fisica vigorosa, attività fisica moderata (entrambe aventi come riferimento l'attività fisica sedentaria), indice di massa corporea ed il suo quadrato (che identificano una relazione parabolica con la mortalità totale e la sopravvivenza), pressione sistolica, capacità vitale, colesterolemia, arco corneale (gerontoxon), presenza di malattia cardiovascolare, presenza di diabete, presenza di bronchite cronica. A questi fattori è stata aggiunta una stima della dieta, basata su un questionario derivato dall'esito di analisi sul potere predittivo delle abitudini alimentari condotte con la tecnica conosciuta come *factor analysis*. Il *factor score* di un particolare fattore è stato utilizzato quale indicatore delle caratteristiche dietetiche, classificate in 3 classi (dieta mediterranea, dieta non mediterranea, dieta intermedia) (6, 7). In un quarto dei casi il *factor score* è stato stimato con procedura multivariata utilizzando altre 29 caratteristiche individuali. Per gli scopi della presente analisi sono state considerate

in totale 21 variabili, anche se alcune di esse non compaiono necessariamente nei modelli perché usate come riferimento di altre *dummy variables*. Per le tecniche di misura ed i criteri diagnostici si rimanda altrove (2-4, 8). Dall'analisi sono stati esclusi 5 soggetti portatori di un tumore all'esame iniziale, riducendo il denominatore a 1.707 unità.

Gli end-point per le analisi eseguite sono stati i seguenti:

a) incidenza di eventi cardiovascolari maggiori entro il raggiungimento di 90 anni di età, derivata dalla combinazione di riesami periodici sul campo, indagini ad-hoc in casi sospettati per altri motivi, revisione di documenti clinici e disponibilità delle cause di morte (comprese quelle secondarie); sono stati considerati tutti gli eventi maggiori riconducibili a patologie di tipo aterosclerotico-ipertensivo o di etiologia incerta, corrispondenti a: infarto miocardico fatale e non fatale; eventi ischemici coronarici acuti; morte improvvisa coronarica; casi diagnosticati come cardiopatia coronarica cronica; emorragia, embolia e trombosi cerebrale fatale e non fatale; aneurismi aortici fatali e non fatali; insufficienza cardiaca fatale e non fatale; aritmie gravi fatali e non fatali; blocchi cardiaci fatali; impianto di pacemaker; sono stati esclusi i casi di *angina pectoris*, *TIA* e *claudicatio intermittens* perché considerati eventi minori e di diagnosi spesso incerta e quelli di etiologia altrimenti definita; il complesso degli eventi considerati può configurare, almeno approssimativamente, una stima di eventi cardiovascolari per tutta la durata della vita (*life-time*), sia pure con una probabile sottostima; per la stima del rischio cardiovascolare è stato considerato il primo evento con la relativa data; in presenza di una malattia cardiovascolare dello stesso tipo all'esame iniziale (condizione che è stata trattata come

fattore di rischio) è stato considerato il primo evento maggiore successivo, con relativa data;

b) la durata della sopravvivenza espressa in anni, dopo l'esame iniziale, per un massimo di 50 anni;

c) gli eventi fatali per qualsiasi causa (mortalità totale) entro la scadenza di 81 anni di età, il che corrisponde approssimativamente alla speranza di vita, per uomini della stessa età iniziale, stimata dall'ISTAT sulla base di dati correnti del 2010 (9).

Per la determinazione degli eventi cardiovascolari entro l'età di 90 anni, nel 4,2%, sul totale di circa 40.500 anni/uomo, la rilevazione si è basata solo sui dati di mortalità, comprese le cause secondarie. Per la determinazione degli eventi fatali relativi ai modelli di tipo b) e c) i dati sono completi.

Utilizzando i fattori di rischio e gli endpoint selezionati, sono stati prodotti tre modelli di predizione come segue:

1) il modello *proportional hazards* di (10-12) è stato impiegato per predire il primo evento cardiovascolare maggiore (CVD90) entro il compimento del 90° compleanno, avente come variabili indipendenti le 21 caratteristiche individuali e come variabile dipendente la comparsa di un evento cardiovascolare; in tal caso la durata del follow-up era variabile a seconda dell'età (50 anni per un soggetto di 40 anni, 49 anni per un soggetto di 41 anni, ecc., fino a 31 anni per un soggetto di 59 anni); l'età alla comparsa dell'evento è stata impiegata quale variabile temporale, come in altri studi (11, 12), mentre il ruolo dell'età quale fattore di rischio ha consentito di attribuire ad ogni soggetto la precisa durata di follow-up dipendente dalla propria età e dalla scadenza ad un'età predefinita (90 anni); il *cumulative survival* è stato stimato con la tecnica dei *competing risks* (10), utilizzando la

mortalità per altre cause quale evento alternativo all'evento cardiovascolare; ai fini dell'applicazione pratica le stime così ottenute sono state convertite in valori specifici per ogni singolo anno di età all'inizio del follow-up e per la corrispondente durata del follow-up, secondo una tecnica già impiegata altrove (12);

2) il modello di regressione lineare multipla (versione *robust*) (MLR50) è stato impiegato per predire la sopravvivenza entro 50 anni di follow-up utilizzando come variabili indipendenti le 21 caratteristiche individuali e come variabile dipendente la durata in anni della sopravvivenza entro 50 anni di follow-up, che quasi coincide con la speranza di vita all'estinzione della coorte; le stime ottenute sono state aggiustate per coefficienti derivati dalle stime della sopravvivenza prodotte dall'ISTAT, utilizzando i dati di mortalità correnti del 2010 (9);

3) il modello *proportional hazards* di Cox è stato impiegato per la predire la mortalità per tutte le cause entro la scadenza dell'81° compleanno e della relativa sopravvivenza (ALL81), avente come variabili indipendenti le 21 caratteristiche individuali e come variabile dipendente un qualsiasi evento fatale; la scelta dell'81° compleanno è legata al fatto che tale scadenza coincide approssimativamente con la speranza di vita di uomini italiani dello stesso range di età secondo le stime ISTAT basate su dati correnti del 2010 (9); in questa analisi la durata del follow-up risultava variabile a seconda dell'età (41 anni per un soggetto di 40 anni, 40 anni per un soggetto di 41 anni, ecc., fino a 22 anni per un soggetto di 59 anni); l'età alla comparsa dell'evento è stata impiegata quale variabile temporale, come in altri studi (11, 12), mentre il ruolo dell'età quale fattore di rischio ha consentito di attribuire ad ogni soggetto la precisa du-

rata di follow-up dipendente dalla propria età e dalla scadenza ad un'età predefinita (81 anni); il *cumulative survival* è stato stimato con la tecnica delle tavole di sopravvivenza secondo Kaplan Meier; ai fini dell'applicazione pratica le stime così ottenute sono state convertite in valori specifici per ogni singolo anno di età all'inizio del follow-up e per la corrispondente durata del follow-up, secondo una tecnica già impiegata altrove (12); successivamente i valori sono stati aggiustati con un coefficiente moltiplicativo (in media di 1,27) per essere meglio allineati con quelli stimati dall'ISTAT sulla base dei dati correnti del 2010; la stima del rischio di morte è stata convertita in probabilità di sopravvivenza all'età indicata.

Ai fini applicativi, in tutti i modelli i coefficienti di tre variabili continue sono stati

aggiustati per la "*regression dilution bias*" (13), utilizzando le variazioni osservate nei primi 10 anni di follow-up. L'incremento del coefficiente, utilizzando questa procedura, è stato del 40% per la pressione sistolica, del 45% per la colesterolemia e del 10% per la capacità vitale. Il range di età originale era compreso tra 40 e 59 anni. Tuttavia, ai fini dell'applicazione dei modelli nel software prodotto, il *range* di età è stato esteso anche al decennio 60-69 anni, partendo dalla ragionevole assunzione che il potere predittivo dei fattori di rischio si mantenga simile anche in tale decennio successivo.

Risultati

I valori medi delle caratteristiche individuali misurati all'esame iniziale nella popolazione in studio sono riportati nella

Tabella I - Valori medi delle caratteristiche individuali all'esame iniziale.

Fattore di rischio	Media	Deviazione Standard	Proporzione (%)	Errore standard
Età, anni	49,1	5,1	--	--
Mortalità precoce madre, 0-1	--	--	20,6	1,0
Attività fisica sedentaria, 0-1	--	--	9,7	0,7
Attività fisica moderata, 0-1	--	--	22,1	1,0
Attività fisica vigorosa, 0-1	--	--	68,2	1,1
Sigarette, n/die (su tutti)	8,7	9,5	--	--
Prevalenza fumatori, 0-1	--	--	61,0	1,2
Prevalenza ex fumatori, 0-1	--	--	13,6	0,8
Prevalenza non fumatori, 0-1	--	--	25,4	1,1
Dieta 1 - non mediterranea, 0-1	--	--	33,3	1,1
Dieta 2 - intermedia, 0-1	--	--	33,3	1,1
Dieta 3 - mediterranea, 0-1	--	--	33,3	1,1
BMI, kg/m ²	25,2	3,7	--	--
BMI ² , (kg/m ²) ²	649,4	197,2	--	--
Pressione sistolica, mmHg	143,7	21,0	--	--
Capacità vitale, l/m ²	1,65	0,24	--	--
Colesterolemia, mg/dl	201,7	40,8	--	--
Arco corneale, 0-1	--	--	13,9	0,8
Malattia cardiovascolare, 0-1	--	--	2,4	0,3
Diabete, 0-1	--	--	4,8	0,5
Bronchite cronica, 0-1	--	--	6,3	0,6

Tabella 1. È da segnalare l'elevata prevalenza di soggetti con attività lavorativa vigorosa che era comune nelle popolazioni rurali degli anni 1960. Il valore medio della pressione arteriosa è probabilmente superiore a quello di coetanei attuali, mentre il contrario è verosimile per la colesterolemia. I trend nei fattori di rischio in Italia già suggerivano queste indicazioni nelle rilevazioni della seconda metà del 1900. La prevalenza dei fumatori era del 61% ed è notoriamente diminuita nei decenni successivi (14). Entro la scadenza del 90° compleanno, un evento cardiov-

scolare maggiore è comparso nel 53,9% dei soggetti. Tale primo evento era costituito per il 40,5% da eventi coronarici tipici, per il 23,2% da altre forme di cardiopatia aterosclerotico-ipertensiva, per il 32,4% da eventi cerebrovascolari e per il 3,9% da arteriopatie periferiche. Entro la scadenza di 50 anni di follow-up, la mortalità per tutte le cause è stata del 97,5%, con una sopravvivenza del 2,5%. La mortalità per tutte le cause entro l'81° compleanno è stata del 66,3%, la sopravvivenza del 33,7%.

I tre modelli predittivi (Tabelle 2, 3, 4) hanno dimostrato un ruolo preditti-

Tabella 2 - Soluzione del modello di Cox per la predizione del primo evento cardiovascolare entro l'età di 90 anni. Il delta per il calcolo dell'hazard ratio corrisponde approssimativamente a 1 deviazione standard per le variabili continue ed a 1 unità per quelle dicotomiche o discrete.

Fattore di rischio	Coefficiente standardizzato	Graduatoria coefficienti	Delta per Hazard ratio	Hazard Ratio	LF 95%
Età, anni	-0,1046	12	5	0,95	0,88 1,02
Mortalità precoce madre, 0-1	0,1140	11	1	1,16	0,99 1,36
Attività fisica sedentaria, 0-1	riferimento	--	--	--	--
Attività fisica moderata, 0-1	-0,1649	8	1	0,81	0,64 1,03
Attività fisica vigorosa, 0-1	-0,2478	2	1	0,75	0,61 0,94
Mai fumatori, 0-1	riferimento	--	--	--	--
Ex fumatori, 0-1	0,0760	15	1	1,13	0,92 1,37
Sigarette, n/die	0,1832	6	10	1,11	1,03 1,20
Dieta 1, non mediterranea, 0-1	riferimento	--	--	--	--
Dieta 2, intermedia, 0-1	-0,1021	13	1	0,89	0,76 1,05
Dieta 3, mediterranea, 0-1	-0,1629	9	1	0,83	0,70 0,98
BMI, kg/m ²	-0,5432	n.a.	3	0,76	0,45 1,29
BMI ² , (kg/m ²) ²	0,2190	n.a.	200	1,34	0,69 2,60
Pressione sistolica, mmHg	0,4759	1	20	1,27	1,19 1,37
Idem con RVM (*)	---	--	20	1,40	1,31 1,50
Capacità vitale, l/ m ²	-0,2153	4	0,25	0,89	0,82 0,96
Idem con RVM (*)	---	--	0,25	0,88	0,81 0,95
Colesterolemia, mg/dl	0,2275	3	40	1,13	1,05 1,20
Idem con RVM (*)	---	--	40	1,19	1,11 1,27
Arco corneale, 0-1	0,1663	7	1	1,29	1,06 1,56
Malattia cardiovascolare, 0-1	0,1011	14	1	1,41	0,94 2,12
Diabete, 0-1	0,1307	10	1	1,38	1,03 1,86
Bronchite cronica, 0-1	0,1996	5	1	1,54	1,19 2,00

(*) Stima eseguita con coefficienti aggiustati per la regressione verso la media (RVM=regression dilution bias or towards the mean); LF=limiti fiduciali; n.a. non applicabile.

Tabella 3 - Soluzione del modello di regressione lineare multipla per la predizione della speranza di vita entro 50 anni. Il delta per il calcolo dell'hazard ratio corrisponde approssimativamente a 1 deviazione standard per le variabili continue ed a 1 unità per quelle dicotomiche o discrete.

Fattore di rischio	Coefficiente standardizzato	Graduatoria coefficienti	Delta per Rischio relativo	Rischio relativo	LF 95%
Costante	46,0054	--	--	--	--
Idem con RVM (*)	51,9335	--	--	--	--
Età, anni	-0,3794	1	5	-4,50	-4,98 -4,01
Mortalità precoce madre, 0-1	-0,0627	10	1	-1,88	-2,97 -0,78
Attività fisica sedentaria, 0-1	riferimento	--	--	--	--
Attività fisica moderata, 0-1	0,0697	9	1	2,02	0,32 3,73
Attività fisica vigorosa, 0-1	0,0929	5	1	2,41	0,87 3,94
Mai fumatori, 0-1	riferimento	--	--	--	--
Ex fumatori, 0-1	-0,0252	15	1	-0,89	-2,30 0,51
Sigarette, n/die	-0,1445	3	10	-1,84	-2,36 -1,32
Dieta 1, non mediterranea, 0-1	riferimento	--	--	--	--
Dieta 2, intermedia, 0-1	0,0760	8	1	1,96	0,83 3,08
Dieta 3, mediterranea, 0-1	0,0894	6	1	2,29	1,08 3,51
BMI, kg/m ²	0,7737	n.a.	3	7,62	4,40 10,84
BMI ² , (kg/m ²) ²	-0,7059	n.a.	200	-8,68	-12,68 -4,68
Pressione sistolica, mmHg	-0,2069	2	20	-2,38	-2,85 -1,91
Idem con RVM (*)	--	--	20	-3,34	-3,81 -2,87
Capacità vitale, l/ m ²	0,1255	4	0,25	1,58	1,09 2,07
Idem con RVM (*)	--	--	0,25	1,73	1,24 2,23
Colesterolemia, mg/dl	-0,0781	7	40	-0,93	-1,38 -0,47
Idem con RVM (*)	--	--	40	-1,35	-1,80 -0,89
Arco corneale, 0-1	-0,0597	11	1	-2,07	-3,37 -0,76
Malattia cardiovascolare, 0-1	-0,0437	14	1	-3,39	-6,29 -0,50
Diabete, 0-1	-0,0517	13	1	-2,92	-4,99 -0,84
Bronchite cronica, 0-1	-0,0528	12	1	-2,61	-4,44 -0,78

(*) Stima eseguita con coefficienti aggiustati per la regressione verso la media (RVM=regression dilution bias or towards the mean); LF=limiti fiduciali; n.a. non applicabile.

vo significativo di quasi tutte le variabili. Nel modello CVD90 di Cox e nel modello ALL81 di Cox il coefficiente dell'età è negativo, piccolo e non significativo. Ciò dipende dal fatto di aver usato l'età al tempo dell'evento quale variabile temporale ed aver chiuso la durata del follow-up ad una specifica età (90 anni per CVD90 e 81 anni per ALL81). In questo caso, anche a causa del limite del follow-up ad età pre-stabilita, tale coefficiente contribuisce a determinare, a parità di ogni altra condi-

zione, un rischio in diminuzione con l'avanzare dell'età iniziale, in relazione al follow-up più lungo disponibile nei giu' giovani e più breve nei più anziani. I coefficienti del BMI e del suo quadrato sono rispettivamente negativi e positivi, suggerendo una relazione parabolica con il rischio, anche se, nel modello CVD90 tale relazione non è significativa. Il valore di BMI corrispondente al rischio minimo ed alla massima sopravvivenza è di circa 29 unità. La mortalità precoce della madre,

Tabella 4 - Soluzione del modello di Cox per la predizione della mortalità totale entro l'età di 81 anni. Il delta per il calcolo dell'hazard ratio corrisponde approssimativamente a 1 deviazione standard per le variabili continue ed a 1 unità per quelle dicotomiche o discrete.

Fattore di rischio	Coefficiente standardizzato	Graduatoria coefficienti	Delta per Hazard ratio	Hazard ratio	LF 95%
Età, anni	-0,0833	14	5	0,96	0,90 1,02
Mortalità precoce madre, 0-1	0,1572	10	1	1,22	1,06 1,40
Attività fisica sedentaria, 0-1	riferimento	--	--	--	--
Attività fisica moderata, 0-1	-0,1614	9	1	0,82	0,66 1,02
Attività fisica vigorosa, 0-1	-0,2622	4	1	0,75	0,62 0,91
Mai fumatori, 0-1	riferimento	--	--	--	--
Ex fumatori, 0-1	0,0499	15	1	1,08	0,89 1,30
Sigarette, n/die	0,3224	2	10	1,19	1,11 1,27
Dieta 1, non mediterranea, 0-1	riferimento	--	--	--	--
Dieta 2, intermedia, 0-1	-0,1689	7	1	0,83	0,72 0,97
Dieta 3, mediterranea, 0-1	-0,2059	5	1	0,80	0,68 0,95
BMI, kg/m ²	-1,6768	n.a.	3	0,50	0,33 0,76
BMI ² , (kg/m ²) ²	1,4788	n.a.	200	2,12	1,28 354
Pressione sistolica, mmHg	0,4884	1	20	1,26	1,19 1,34
Idem con RVM (*)	--	--	20	1,39	1,31 1,40
Capacità vitale, l/ m ²	-0,3073	3	0,25	0,85	0,80 0,91
Idem con RVM (*)	--	--	0,25	0,84	0,78 0,90
Colesterolemia, mg/dl	0,1952	6	40	1,10	1,04 1,17
Idem con RVM (*)	--	--	40	1,15	1,08 1,22
Arco corneale, 0-1	0,1649	8	1	1,27	1,08 1,49
Malattia cardiovascolare, 0-1	0,1048	12	1	1,40	0,98 2,02
Diabete, 0-1	0,0886	13	1	1,23	0,95 1,59
Bronchite cronica, 0-1	0,1392	11	1	1,33	1,06 1,67

(*) Stima eseguita con coefficienti aggiustati per la regressione verso la media (RVM=regression dilution bias or towards the mean); LF=limiti fiduciali; n.a. non applicabile.

il fumo di sigaretta (compreso lo status di ex-fumatore), la pressione sistolica, la colesterolemia, l'arco corneale e la presenza delle tre patologie (cardiovascolopatie, diabete, bronchite cronica) rappresentano fattori avversi, anche se alcuni non raggiungono la soglia della significatività statistica. In entrambi i modelli di Cox i coefficienti dell'attività fisica moderata e vigorosa (nei confronti di quella sedentaria) e della capacità vitale sono negativi e significativi, indicando il ruolo protettivo di questi fattori di rischio. Infine una dieta diversa da quella non mediterranea rappresenta un fattore protettivo.

Confrontando i coefficienti omologhi del modello CVD90 con quelli del modello ALL81 risulta che non esistono differenze significative tra le coppie di coefficienti. Ciò suggerisce l'importanza ed il peso delle malattie cardiovascolari nell'ambito della mortalità per tutte le cause, per cui i loro fattori di rischio finiscono per influenzare quelli della mortalità per tutte le cause (4, 5).

Tuttavia alcuni fattori come il fumo, la ridotta attività fisica, la capacità vitale, la mortalità precoce della madre e la presenza di patologie importanti possono condizionare in forma indipendente la mortalità

Tabella 5 - Alcuni esempi di rischio cardiovascolare entro l'età di 90 anni, in funzione di varie combinazioni nei livelli dei fattori di rischio.

età	mad	atfis1	atfis2	atfis3	sig	exfum	diet1	diet2	diet3	bmi	pas	cv	col	gero	mcv	diab	bc	rischio
40	0	0	0	1	0	0	0	0	1	25,0	120	2,0	170	0	0	0	0	0,2389
40	0	0	1	0	10	0	0	1	0	25,0	135	1,65	210	1	0	0	0	0,5754
40	1	1	0	0	20	0	1	0	0	25,0	150	1,45	240	1	0	1	0	0,9725
50	0	0	0	1	0	0	0	0	1	25,0	120	2,0	170	0	0	0	0	0,2130
50	0	0	1	0	10	0	0	1	0	25,0	135	1,65	210	1	0	0	0	0,5284
50	1	1	0	0	20	0	1	0	0	25,0	150	1,45	240	1	0	1	0	0,9573
60	0	0	0	1	0	0	0	0	1	25,0	120	2,0	170	0	0	0	0	0,1780
60	0	0	1	0	10	0	0	1	0	25,0	135	1,65	210	1	0	0	0	0,4594
60	1	1	0	0	20	0	1	0	0	25,0	150	1,45	240	1	0	1	0	0,9242

età = età; mad = mortalità precoce della madre; atfis 1 = attività fisica sedentaria; atfis 2 = attività fisica moderata; atfis3 = attività fisica vigorosa; sig = sigarette al giorno; exfum = ex fumatore; diet1 = dieta non mediterranea; diet2 = dieta intermedia; diet3 = dieta mediterranea; bmi = body mass index; pas = pressione sistolica; cv = capacità vitale; col = colesterolemia; gero = gerontoxon- arco senile; mcv= malattia cardiovascolare; diab = diabete; bc = bronchite cronica. Le unità di misura sono quelle definite nella Tabella 1.

Nota. Il rischio è più elevato nei soggetti più giovani (p.e. età 40) e più basso nei soggetti più anziani (p.e. età 60) perché la durata di esposizione è molto più lunga nei primi (fino a 50 anni) che nei secondi (fino a 30 anni).

per tutte le cause o per altre cause specifiche.

Nel modello MLR50 tutti i fattori di rischio sono statisticamente significativi, eccetto quello per gli ex-fumatori, condizione che comunque rappresenta un fattore avverso. L'attività fisica sia moderata sia vigorosa e valori elevati di capacità vitale favoriscono la sopravvivenza mentre tutti gli altri sono avversi. Una dieta non mediterranea rappresenta un fattore di rischio avverso.

I coefficienti del BMI e del suo quadrato sono significativi e configurano anch'essi una relazione parabolica con la sopravvivenza. Il valore di BMI corrispondente alla più lunga speranza di vita è di circa 29 unità.

Le stime individuali eseguite con i tre modelli risultano altamente correlate, con coefficienti di correlazione di -0,76 tra rischio cardiovascolare e speranza di vita; 0,97 tra rischio cardiovascolare e rischio di morte entro 81 anni di età; e -0,80 tra speranza di vita e rischio di morte entro 81 anni.

L'effetto di differenze o variazioni di un singolo fattore di rischio sembrano limitate. Tuttavia l'effetto contemporaneo di piccole differenze o variazioni nei livelli di più fattori di rischio si accompagnano a grandi differenze nel rischio cardiovascolare, nella speranza di vita e nelle probabilità di sopravvivenza.

La *Tabella 5* offre alcune esemplificazioni basate su combinazioni arbitrarie nei livelli dei vari fattori di rischio per la stima del rischio cardiovascolare entro l'età di 90 anni.

Discussione

La stima dell'incidenza di eventi cardiovascolari alla scadenza di 90 anni di età con follow-up variabili da 31 a 50 anni rappresenta una novità per dati epidemiologici Italiani, anche se si riferisce solo a uomini di età media iniziale compresa tra 40 e 59 anni. Anche la predizione di questi eventi rappresenta una novità, pur con i limiti sopra indicati.

La stima della sopravvivenza a 50 anni

fornita in questa analisi rappresenta invece una variante semplificata di analisi più complesse, già pubblicate, riguardanti questa stessa popolazione (4). La speranza di vita qui descritta riflette le caratteristiche di popolazioni rurali Italiane della seconda metà del secolo scorso e questo può rappresentare un limite per queste analisi.

Esiste un'elevata quota di malattie cardiovascolari di natura aterosclerotico-ipertensiva nella mortalità totale sia entro l'età di 81 anni sia per il follow-up di 50 anni (42%). Analogamente, gli stessi fattori di rischio contribuiscono a predire entrambi gli *end-point* considerati in questo studio (eventi cardiovascolari e mortalità per tutte le cause). Questo dato rappresenta una conclusione deducibile e verificata anche in ambito Europeo più vasto [5].

Il rischio base di eventi cardiovascolari e di mortalità risulta in decrescendo con l'avanzare dell'età (a parità di livelli dei fattori di rischio) perché è stata impiegata l'età al tempo dell'evento quale variabile temporale e sono stati posti limiti di durata del follow-up che sono inversamente proporzionali all'età di partenza. Peraltro il rischio puntuale, anno per anno, è in crescendo, da un'età a quella successiva. Si tratta dello stesso fenomeno descritto da altre analisi che hanno stimato l'incidenza *life-time* di eventi cardiovascolari (15-18). I livelli di rischio cardiovascolare sono molto elevati anche per soggetti relativamente giovani ma si tratta di un fenomeno inevitabile perché ci si addentra in età vicine a quella massima raggiungibile, nelle quali è evidente il grande contributo, peraltro atteso, della componente cardiovascolare alla mortalità totale. Per esempio, un rischio *life-time* del 25% va considerato, in questo contesto, un rischio piuttosto basso (meno della metà di quello medio).

È verosimile che interventi mirati alla modifica dei cosiddetti fattori di rischio modificabili possano determinare una riduzione dell'incidenza cardiovascolare, una riduzione della mortalità per tutte le cause, con un allungamento della speranza di vita, che sono condizionate dagli stessi fattori.

Questa analisi e le applicazioni che ne derivano hanno dei limiti ovvii. I livelli dei fattori di rischio, la storia naturale, la comparsa degli eventi cardiovascolari e la mortalità per tutte le cause riguardano una popolazione Italiana (di soli uomini) che aveva un'età media (tra 40 e 59 anni) intorno alla metà del secolo scorso.

Inoltre, si trattava di una popolazione rurale caratterizzata da un elevato livello di attività fisica abituale di tipo lavorativo. Alcune delle variabili presenti nel questionario del software sono stimate con procedure semplificate e quindi approssimative. Per esempio, la classificazione dei soggetti in tre classi di attività fisica ed in tre classi di abitudini dietetico-alimentari si basano su questionari semplificati di poche parole che sostituiscono questionari originari molto più lunghi e complessi. Si è quindi cercato di comprimere in poche domande ciò che può discendere dall'elaborazione di concetti derivanti da analisi molto più complesse, al fine di rendere più semplici e maneggevoli la loro rilevazione nella pratica della stima.

La stima dell'incidenza delle malattie cardiovascolari può essere soggetta ad un errore in difetto per l'incompletezza di alcuni esami sul campo. Non esistono sulla carta alternative all'uso di dati relativi a campioni di popolazione estinti (o quasi estinti) per stimare gli eventi che proponiamo nell'applicazione pratica che segue questa analisi.

Per questo motivo la conversione dei modelli qui presentati in uno strumento

pratico per la stima del rischio cardiovascolare *life-time* e della sopravvivenza a lungo termine ha determinato la necessità di eseguire degli aggiustamenti che rientrano in quelle procedure attualmente denominate di “*recalibration*” (19). In particolare, nel modello MLR50 la stima è stata aggiustata con appositi coefficienti, specifici per ogni singolo anno di età, derivati dalle stime della speranza di vita dell’ISTAT basate sui dati correnti di mortalità del 2010 (9).

Analogamente, nel modello di Cox ALL81, il “*cumulative survival*” è stato parzialmente allineato con gli stessi dati ISTAT, in modo che le probabilità di morte e di sopravvivenza fossero abbastanza simili, in media, a quelle stimate con dati recenti, seppure con tecniche analitiche molto diverse.

In entrambi i casi si è lasciato ai fattori di rischio il ruolo di modularne l’entità. Ancora, va tenuto presente che la scelta dei fattori di rischio è derivata da quelli disponibili in questo studio che era mirato alle malattie cardiovascolari, sulla base di ipotesi e di conoscenze di quasi 60 anni fa.

Tale selezione è avvenuta inoltre in modo da usare un minimo numero di variabili che avessero, al meglio, potere predittivo nei tre modelli prescelti. In alcuni casi i coefficienti non hanno raggiunto livelli di significatività, probabilmente a causa dei piccoli numeri disponibili.

Inoltre va tenuto presente che la speranza di vita e le probabilità di raggiungere l’età di 81 anni derivati dai dati ISTAT ed utilizzati come riferimento per i confronti con le stime del programma, sono state calcolate con una tecnica completamente diversa da quella del follow-up di una coorte, adottata in questo studio. Vi possono quindi essere discrepanze nei confronti, spesso consistenti in stime un

po’ più favorevoli (speranza di vita più lunga e probabilità di elevate) per i soggetti più giovani (meno di 55 anni) e un po’ più pessimistiche (speranza di vita ridotta e probabilità più basse) per i più anziani (55 anni e oltre). Di ciò va tenuto conto nella valutazione dei risultati e dei confronti con i valori di riferimento.

È noto che variazioni indotte nei livelli di alcuni fattori modificabili possono rappresentare una modalità utile per prevenire eventi cardiovascolari o di altro tipo ed aumentare la sopravvivenza e la speranza di vita.

Le evidenze disponibili derivanti da trial controllati sono chiare per i valori elevati di pressione arteriosa che è utile ridurre anche in soggetti a non alto rischio (20), probabilmente non accompagnati da effetti avversi (21). Lo stesso vale anche per la colesterolemia (22), mentre per le abitudini al fumo sono sufficienti le evidenze osservazionali a lungo termine (23).

La letteratura è meno abbondante e sistematica per gli interventi sulla capacità vitale, ma sono reperibili esperienze che suggeriscono la possibilità di ottenere incrementi di tale parametro con opportuni livelli di training fisico (24-26).

Il ruolo del BMI in questa analisi pone alcuni problemi interpretativi perché la sua relazione parabolica con la mortalità per tutte le cause e per la sopravvivenza identifica un livello desiderabile di circa 29 unità (a parità di livelli medi di tutti gli altri fattori di rischio). Ciò significa che tale valore desiderabile ha questo ruolo solo se non si accompagna a valori elevati di altri fattori che possono venir trascinati dal BMI.

Va tenuto presente che le popolazioni originarie, che svolgevano un elevato livello di attività fisica, erano caratterizzate da una elevata quota muscolare e da una quota moderata della massa grassa nel

complesso della massa totale, come documentato da misure eseguite negli esami sul campo (8). Di questo problema si è tenuto conto nella definizione dei livelli desiderabili, che devono essere associati con livelli di pressione arteriosa e di colesterolemia che tengano conto delle relazioni tra BMI e pressione sistolica e tra BMI e colesterolemia. Le riduzioni proposte derivano dalle equazioni di regressione della pressione sistolica e della colesterolemia sul BMI. Dettagli su questo argomento sono riportati nell'Appendice.

È chiaro che molti altri fattori di rischio possono condizionare la comparsa di eventi cardiovascolari, la sopravvivenza e la mortalità per tutte le cause, comprese quelle non cardiovascolari.

Considerando la lunghezza del follow-up e la singolarità della popolazione utilizzata, si può obiettare che i coefficienti multivariati dei fattori di rischio non rispecchiano la realtà attuale perché questi potrebbero essere diversi tra popolazioni diverse ed in tempi diversi. L'argomento non è stato completamente studiato e risolto ma esistono alcune documentazioni di interesse.

Ad esempio, è stato dimostrato che i coefficienti di alcuni fondamentali fattori di rischio cardiovascolare non presenterebbero differenze sostanziali in popolazioni molto diverse come documentato per le varie aree del Seven Countries Study of Cardiovascular Diseases (27-33), dal confronto fra i dati dello studio di Framingham con altri studi condotti negli USA (34) nell'ambito dello studio Interheart (35) (anche se di natura caso-controllo) o all'interno di recenti metanalisi (36).

Dimostrazioni meno numerose sono reperibili per le eventuali differenze legate a diverse generazioni di popolazioni simili (effetto generazione) anche se esistono alcuni esempi di interesse. Per esempio,

i coefficienti multivariati dei principali fattori di rischio cardiovascolare non presentano differenze sostanziali confrontando i dati delle Aree Italiane del Seven Countries Study of Cardiovascular Diseases (37) studiate a partire dal 1960, con quelli dello studio di Gubbio che ha avuto inizio nel 1983 (38) e con quelli del progetto Cuore iniziato negli anni 1990 (39-42). In una recente metanalisi è stato documentato che le relazioni del BMI e dei fattori da esso influenzati con gli eventi coronarici non dipendevano dall'effetto generazione (43).

È ovvio infine che nell'interpretazione delle stime individuali va tenuto conto di un margine di errore, inevitabile con questi modelli, anche se per il momento non si dispone di materiale più adeguato per raggiungere con maggiore precisione tutti gli obiettivi che con questo esercizio ci eravamo proposti.

Crediti

Questo articolo rappresenta il riferimento scientifico del software denominato RICALS (Rischio Cardiovascolare a Lungo termine e Sopravvivenza) promosso dalla Società Italiana per lo Studio dell'Arteriosclerosi (SISA), con la consulenza scientifica dei Proff. Alessandro Menotti, Paolo Emilio Puddu e Mariapaola Lanti, e realizzato, per la parte informatica, da Professionisti Digitali, Roma.

Il comitato promotore della SISA è costituito dai Proff. Maurizio Averna, Università di Palermo, Presidente; Renato Fellin, Università di Ferrara, Past President; Marcello Arca, Sapienza Università di Roma, Segretario; Alberico Catapano, Università di Milano, Direttore Generale Fondazione SISA.

Il software RICALS è reperibile sul sito web della SISA: www.SISA.it

APPENDICE

Struttura del software

Nella fase applicativa, la stima è stata arbitrariamente estesa dal *range* di età 40-59 al decennio 60-69 per il quale è stato possibile ricostruire l'incidenza cardiovascolare e la mortalità, anche se non erano disponibili i livelli iniziali dei fattori di rischio. Si è posta quindi l'assunzione che il loro potere predittivo sia analogo a quello dei due decenni precedenti, anche se i risultati vanno considerati con qualche cautela.

Sfruttando i tre modelli predittivi descritti e commentati nel testo, è stato prodotto un software interattivo, denominato RICALS, per la stima di: (1) rischio *life-time* di andare incontro ad un evento cardiovascolare maggiore (entro l'età di 90 anni); (2) speranza di vita entro i successivi 50 anni, con i relativi anni di sopravvivenza; (3) probabilità di raggiungere l'età della speranza di vita media per uomini Italiani (81 anni).

Il programma comprende moduli successivi che vengono sommariamente qui descritti.

Testi di presentazione, accompagnamento ed istruzione. Questi testi hanno lo scopo di presentare il software, il suo significato, l'origine dei dati, le procedure trattate per la produzione dei modelli predittivi e le conversioni in uno strumento di uso pratico. Inoltre, sono fornite le istruzioni per l'uso del programma, per l'interpretazione dei risultati e per le modalità ottimali di comunicazione dei risultati ad un potenziale soggetto in esame.

Registrazione del soggetto. Sono inserite le generalità del soggetto ed un codice numerico unico di identificazione. Tali generalità possono essere omesse, ad eccezione della data di nascita e della data della stima.

Introduzione dei fattori di rischio. Sono

inseriti i valori dei fattori di rischio. L'età deve essere compresa tra 40 e 69 anni ed è derivata automaticamente dalla data di nascita confrontata con la data attuale. Tra gli altri fattori, alcuni sono codici convenzionali corrispondenti all'esito di questionari specifici (mortalità precoce della madre, attività fisica, abitudini dietetico-alimentari, consumo di sigarette, presenza di malattie cardiovascolari, diabete o bronchite cronica) mentre la presenza o meno dell'arco corneale (gerontoxon) deriva dall'ispezione diretta del soggetto.

Altri sono dati numerici corrispondenti a misure fisiche o chimiche (statura, peso, pressione sistolica, capacità vitale, colesterolemia). I valori della statura e del peso sono convertiti automaticamente in body mass index e nel suo quadrato, mentre i valori della statura e della capacità vitale vengono convertiti automaticamente nella capacità vitale aggiustata per il quadrato della statura.

Risultati delle tre stime. Nel settore **del rischio cardiovascolare *life-time*** il rischio viene presentato per 100 entro l'età di 90 anni. Il rischio, a parità di fattori di rischio, è in genere più basso per i soggetti più anziani rispetto a quelli più giovani, perché la durata di esposizione a partire dalla rispettiva età iniziale è di durata più breve.

Oltre al rischio assoluto vengono presentati: **rischio ideale**, corrispondente a quello di un soggetto della stessa età che sia portatore di livelli dei fattori particolarmente favorevoli ed il confronto tra il rischio del soggetto in esame ed il rischio ideale; **rischio desiderabile**, corrispondente a quello che prevede valori dei fattori di rischio modificabili ragionevolmente raggiungibili e condizionati da quelli originali del soggetto in esame ed il confronto tra rischio del soggetto in esame e quello desiderabile.

Nel settore della speranza di vita viene fornita la stima in anni della speranza di vita entro 50 anni, espressa come dato numerico assoluto e come età raggiungibile. Anche in questo settore sono presentate: **età raggiungibile ideale**, corrispondente a quella di un soggetto della stessa età che sia portatore di livelli dei fattori particolarmente favorevoli ed il confronto tra l'età raggiungibile dal soggetto in esame e quella del soggetto ideale; **età raggiungibile desiderabile**, corrispondente a quella che prevede valori dei fattori di rischio modificabili ragionevolmente raggiungibili e condizionati da quelli originari del soggetto in esame ed il confronto tra l'età raggiungibile dal soggetto in esame e quella del soggetto desiderabile; **confronto** fra l'età raggiungibile del soggetto e quella media attesa in Italia per un soggetto della stessa età.

Nel settore delle probabilità di sopravvivenza sono fornite le probabilità (come %) di raggiungere l'età di 81 anni, età che corrisponde approssimativamente alla speranza di vita attesa come da stime ISTAT. Anche in questo settore vengono presentate: **probabilità di sopravvivenza ideali**, corrispondenti a quelle di un soggetto della stessa età che sia portatore di livelli dei fattori particolarmente favorevoli ed il confronto tra le probabilità del soggetto in esame e quelle del soggetto ideale; **probabilità di sopravvivenza desiderabili**, corrispondenti a quelle che prevedono valori dei fattori di rischio modificabili ragionevolmente raggiungibili e condizionati da quelli originari del soggetto in esame ed il confronto tra la sopravvivenza raggiungibile dal soggetto in esame e quella del soggetto desiderabile; **confronto** tra le probabilità di sopravvivenza del soggetto in esame e quelle medie attese in Italia per un soggetto della stessa età.

Qualora il rischio cardiovascolare sia

molto elevato (cioè pari o superiore al 90%) il programma fornisce la dizione "pari o superiore al 90%". Analogamente, se la speranza di vita stimata è inferiore a 10 anni, il programma utilizza la dizione "pari o inferiore a 10 anni". Se le probabilità di sopravvivenza entro l'età di 81 anni sono inferiori al 10%, il programma utilizza la dizione "pari o inferiori al 10%".

Queste modalità di comunicazione per alcuni valori estremi servono per non fornire risultati che possano essere troppo impressionanti. I valori reali delle stime vengono mantenuti in memoria e possono essere ottenuti a richiesta.

Altre funzioni. I dati possono essere archiviati in una memoria permanente e rivisitati a richiesta. I vari moduli possono essere stampati.

Soggetto ideale e desiderabile

Il soggetto con valori ideali dei fattori di rischio ha la stessa età del soggetto in esame ed i seguenti valori degli altri fattori:

Fattore di rischio	Condizione da adottare per il soggetto ideale
Età	originale
Mortalità precoce della madre	assente
Attività fisica	vigorosa
Sigarette al giorno N	0
Fumatore	mai fumatore
Dieta	mediterranea
BMI kg/m ²	29
BMI ²	841
Pressione sistolica mmHg	120
Capacità vitale L / m ²	2,0
Colesterolemia mg/dl	170
Arco corneale	assente
Malattia cardiovascolare	assente
Diabete	assente
Bronchite cronica	assente

Il soggetto con valori desiderabili dei fattori di rischio ha la seguente configurazione dei fattori di rischio:

Fattore di rischio	Condizione trovata	Condizione di adottare per il soggetto desiderabile
Età		Originale
Mortalità precoce della madre		Originale
Attività fisica	vigorosa moderata sedentaria	vigorosa vigorosa moderata
Sigarette al giorno N	qualsiasi valore	0
Fumatore	fumatore ex fumatore mai fumatore	ex fumatore ex fumatore mai fumatore
Dieta	qualsiasi dieta	dieta mediterranea
BMI kg/m ²	>25 =<25	25 originale Se il BMI desiderabile è < di quello originale, la pressione sistolica viene ridotta di 1,3 mmHg moltiplicato per la differenza tra BMI originale e BMI desiderabile; inoltre la colesterolemia viene ridotta di 2,85 mg/dl moltiplicato la differenza tra BMI osservato e BMI adottato. Tali operazioni vengono eseguite in aggiunta a quelle indicate sotto per la pressione sistolica e la colesterolemia.
BMI ²		Il quadrato del BMI adottato
Pressione sistolica mmHg	=>135 >135 e <160 =>160	originale 135 140
Capacità vitale L / m ²	se età 40-49 e capacità vitale <1,70 se età 50-59 e capacità vitale <1,58 se età 60-69 e capacità vitale <1,44 se età 40-49 e capacità vitale =>1,70 se età 50-59 e capacità vitale =>1,58 se età 60-69 e capacità vitale=>1,44	1,70 1,58 1,44 originale originale originale
Colesterolemia mg/dl	=<200 >200 e <250 =>250 e <300 =>300	originale 200 220 240
Arco corneale		originale
Malattia cardiovascolare		originale
Diabete		originale
Bronchite cronica		originale

RIASSUNTO

Studi di popolazione di lunghissima durata, vicina all'estinzione delle coorti esaminate, permettono di stimare l'incidenza cardiovascolare life-time (per tutta la vita, o quasi) e di eseguire stime sulla speranza di vita e la sopravvivenza. L'idea di produrre uno strumento predittivo per il rischio a lungo termine di malattie cardiovascolari e per la durata della sopravvivenza in funzione di fattori di rischio riconosciuti è stata formulata durante il Summer Course 2013 della Società Italiana per lo Studio dell'Arteriosclerosi ed ha dato origine alla costruzione del software interattivo denominato RICALS (Rischio Cardiovascolare a Lungo termine e Sopravvivenza). L'analisi si è basata sui dati delle Aree Rurali Italiane del Seven Countries Study of Cardiovascular Diseases, costituite da 1.712 uomini di età iniziale di 40-59 anni, seguiti per 50 anni.

Il software stima:

- 1) l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori entro l'età di 90 anni;
- 2) la durata della sopravvivenza entro 50 anni;
- 3) la probabilità di sopravvivenza entro l'età di 81 anni, corrispondente alla speranza di vita per uomini Italiani età media.

Le stime utilizzano modelli multivariati che impiegano come predittori 21 fattori di rischio che sono associati con le varie tipologie di evento. Esiste un'elevata quota di malattie cardiovascolari di natura aterosclerotico-ipertensiva nella mortalità totale (42%) sia entro l'età di 81 anni (speranza di vita media attuale per uomini di età media) sia per il follow-up di 50 anni.

Nel valutare i rischi calcolati andrà considerato un inevitabile margine di errore, anche se per il momento non si dispone di materiale più adeguato per raggiungere con assoluta precisione tutti gli obiettivi che con questo esercizio ci si era proposti.

Parole chiave: *Speranza di vita; Rischio a lungo termine di malattie cardiovascolari; Durata sopravvivenza; Fattori di rischio; Software; Modelli predittivi.*

Bibliografia

1. Luepker RV. Cardiovascular disease: rise, fall, and future prospects. *Annu Rev Public Health* 2011; 32: 1-3.
2. Menotti A, Lanti M, Maiani G, Kromhout D. Forty-year mortality from cardiovascular diseases and their risk factors in men of the Italian rural areas of the Seven Countries Study. *Acta Cardiol* 2005; 60: 521-531.
3. Menotti A, Lanti M, Maiani G, Kromhout D. Determinants of longevity and all-cause mortality among middle-aged men. Role of 48 risk factors in a 40-year follow-up of Italian Rural Areas in the Seven Countries Study. *Aging Clin Exp Res* 2006; 18: 394-406.
4. Menotti A, Puddu PE, Lanti M, Maiani G, Fidanza F. Cardiovascular risk factors predict survival in middle-aged men during 50 years. *Eur J Intern Med* 2013; 24: 67-74.
5. Puddu PE, Menotti A, Tolonen H, Nedeljkovic S, Kafatos A. Determinants of 40-year all-cause mortality in the European cohorts of the Seven Countries Study. *Eur J Epidemiol* 2011; 26: 595-608.
6. Menotti A, Alberti-Fidanza A, Fidanza F, Lanti M, Fruttini D. Factor analysis in the identification of dietary patterns and their predictive role in morbid and fatal events. *Publ Hlth Nutr* 2012; 15: 1232-1239.
7. Menotti A, Puddu PE, Lanti M, Maiani G, Catasta G, Alberti-Fidanza A. Lifestyle habits and mortality from all and specific causes of death: 40-year follow-up in the Italian Rural Areas of the Seven Countries Study. *J Nutr Health Aging* 2014; 18: 314-321.
8. Menotti A, Lanti M, Puddu PE. Epidemiologia delle malattie cardiovascolari: Insegnamenti dalle Aree Italiane del Seven Countries Study. Roma, Cardioricerca Ed. 1999: 1-532.
9. Sito Internet www.ISTAT.it, Annuario statistico Italiano, 2013.
10. Satogopan JM, Ben-Porst L, Berwick M, Robson M, Kutler D, Auerbach AD. A note on competing risks in survival data analysis. *Br J Cancer* 2004; 91: 1229-1235.
11. Korn EL, Graubard BI, Midthune D. Time-to-event analysis of longitudinal follow-up of survey: choice of the time-scale. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 72-80.
12. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Baquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A,

- Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
13. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbot R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 31:765-774.
 14. Menotti A, Seccareccia F, Lanti M and the RIFLE Research Group. Mean levels and distributions of some cardiovascular risk factors in Italy in the 1970's and the 1980's. The Italian RIFLE Pooling Project, Risk Factors and Life Expectancy. *G Ital Cardiol* 1995; 25: 1538-1572.
 15. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999; 353: 89-92.
 16. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PW, Wolf PA, Levy D. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006; 113: 791-798.
 17. Lloyd-Jones DM, Dyer A, Wang R, Daviglus ML, Greenland P. Risk factor burden in middle age and lifetime risk for cardiovascular and non-cardiovascular death (Chicago Heart Association Detection Project in Industry) *Am J Cardiol* 2007; 99: 535-540.
 18. Beiser A, D'Agostino RB, Seshadri S, Sullivan LM, Wolf PA. Computing estimates of incidence, including lifetime risk. *Stat Med* 2002; 19: 1495-1522.
 19. Harrell FE Jr. Regression modeling strategies. 2001, New York, Springer.
 20. Czernichow S, Zanchetti A, Turnbull F, Barzi F, Ninomiya T, Kengne AP, Lambers Heerspink HJ, Perkovic V, Huxley R, Arima H, Patel A, Chalmers J, Woodward M, MacMahon S, Neal B; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, and 60 Collaborators. The effects of blood pressure reduction and of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events according to baseline blood pressure: meta-analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2011; 29: 4-16.
 21. Menotti A, Lanti M, Puddu PE. Antihypertensive treatment: a source of confusion when considered as a cardiovascular risk factor. *J Hypertens* 2014; 32: 201-203.
 22. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C and Collaborators (139). The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 38: 581-590.
 23. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 2004; 328: 1519-1531.
 24. Shaw I, Shaw BS, Brown GA. Concurrent training and pulmonary function in smokers. *Int J Sports Med* 2011;32: 776-780.
 25. Khosravi M, Tayebi SM, Safari H. Single and concurrent effects of endurance and resistance training on pulmonary function. *Iran J Basic Med Sci* 2013; 16: 628-634.
 26. Khaled M B, Munibuddin A., Khan ST, Choudhari SP, Doiphode R. Effect of traditional aerobic exercises versus sprint interval training on pulmonary function tests in young sedentary males: a randomised controlled trial. *J Clin Diagn Res* 2013; 7: 1890-1893.
 27. Keys A, Aravanis C, Blackburn H, Van Buchem FSP, Buzina R, Djordjevic BS, Fidanza F, Karvonen M, Menotti A, Puddu V, Taylor HL. Probability of middle aged men developing coronary heart disease in five years. *Circulation* 1972; 45: 815-828.
 28. Verschuren WMM, Jacobs DR, Bloemberg BPM, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F, Karvonen MJ, Nedeljkovic S, Nissinen A, Toshima H. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the Seven Countries Study. *JAMA* 1995, 274: 131-136.
 29. Menotti A, Keys A, Blackburn H, Kromhout D, Karvonen M, Nissinen A, Pekkanen J, Punzar S, Fidanza F, Giampaoli S, Seccareccia F, Buzina R, Mohacek I, Nedeljkovic S, Aravanis C, Dontas A, Toshima H, Lanti M. 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.
 30. Jacobs D jr, Adachi H, Mulder I, Kromhout D, Menotti A, Nissinen A, Blackburn H, for the Seven Countries Study Group. Cigarette smoking and mortality risk. Twenty-five-year follow-up of the Seven Countries Study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 733-740.
 31. Menotti A, Lanti M, Puddu PE, Kromhout D. Northern vs Southern European population

- bases in prediction of coronary incidence. A re-analysis and reappraisal of the Seven Countries Study in view of a European coronary risk chart. *Heart* 2000; 84: 238-244.
32. Van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Nagelkerke NJD, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. *N Engl J Med* 2000; 342: 1-8.
 33. Menotti A, Lanti M, Kromhout D, Blackburn H, Jacobs D, Nissinen A, Dontas A, Kafatos A, Nedeljkovic S, Adachi H. Homogeneity in the relationship of serum cholesterol to coronary deaths across different cultures. 40-year follow-up of the Seven Countries Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2008; 15: 719-725.
 34. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P, for the CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores. Results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001; 286: 180-187.
 35. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L: INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-952.
 36. The Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *Lancet* 2014; 383: 970-983.
 37. Menotti A, Seccareccia F, Lanti M, Giampaoli S, Dima F. Time changes in predictability of coronary heart disease in an Italian aging population. *Cardiology* 1993, 82: 172-180.
 38. Menotti A, Lanti M, Puddu PE, Mancini M, Zanchetti A, Cirillo M, Terradura-Vagnarelli O. First risk functions for prediction of coronary and cardiovascular disease incidence in the Gubbio Population Study. *Ital Heart J* 2000; 1: 394-399.
 39. Site Internet: www.cuore.iss.it. Carta del Rischio di Infarto. Progetto Cuore. Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy, Jan 2003.
 40. Giampaoli S, Palmieri L, Chiodini P, Cesana G, Ferrario M, Panico S, Pilotto L, Sega R, Vanuzzo D. Gruppo di Ricerca Rischio Cardiovascolare Globale. La carta del rischio cardiovascolare globale. *Ital Heart J Suppl* 2004; 5: 177-183.
 41. Palmieri L, Panico S, Vanuzzo D, Ferrario M, Pilotto L, Sega R, Cesana G, Giampaoli S per il Gruppo di Ricerca Progetto Cuore. La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: il punteggio di rischio individuale del Progetto Cuore. *Ann Ist Sup Sanit* 2004; 40: 393-399.
 42. Ferrario M, Chiodini P, Chambless LE, Cesana G, Vanuzzo D, Panico S, Sega R, Pilotto L, Palmieri L, Giampaoli S, for the Cuore Project Research Group. Prediction of coronary events in a low incidence population. Assessing accuracy of the Cuore Cohort Study prediction equation. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 412-421.
 43. de Hollander EL, Bogers RP, Boshuizen A, Shipley MJ, Knekt P, Ducimetiere P, Menotti A, de Groot LC, Bemelmans WJ, for the BMI-CHD collaboration investigators. Influence of calendar period on the association between BMI and coronary heart disease: A meta-analysis of 31 cohorts. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21: 865-880.