

EPIDEMIOLOGIA

VARIAZIONI DELLE MALATTIE ATEROSCLEROTICHE NELL'ULTIMO SECOLO IN ITALIA E NEL MONDO OCCIDENTALE

PAOLO EMILIO PUDDU, ALESSANDRO MENOTTI**Introduzione**

È noto che negli ultimi 40-50 anni si sono verificate sostanziali riduzioni di mortalità (e probabilmente di incidenza) per cardio-vasculopatie aterosclerotiche in molti paesi nel mondo occidentale ad economia avanzata. È problematico invece andare indietro di altri 40-50 anni, sia pure per la sola mortalità, perché i dati non sono disponibili in modo completo e confrontabile anche a causa delle variazioni decennali della classificazione delle malattie e delle cause di morte, il progredire delle conoscenze nonché l'introduzione di nuovi concetti e nuove terminologie. Per molti paesi esistono notizie sui trend temporali, ma per la maggior parte i dati non sono del tutto attendibili. Inoltre, molte analisi eseguite allo scopo hanno utilizzato periodi relativamente brevi di tempo e gli eventi scelti per l'analisi non sono sempre confrontabili.

La scelta delle categorie nosologiche praticata dalla larga maggioranza della Letteratura non sempre resta limitata alle malattie aterosclerotiche e spesso vengono ricomprese tutte le malattie cardiovascolari (o gruppi al loro interno) indipendentemente dalla possibile etiologia implicata. Dovrebbero in tal senso essere sempre

esclusi gli ictus emorragici, le cardiopatie più o meno rare ad etiologia nota (e diversa da quella aterosclerotica) e le cardiopatie che si manifestano solo con insufficienza cardiaca e/o aritmie, in assenza di una sindrome coronarica con le caratteristiche della tipicità. Numericamente importanti tra queste ultime che meriterebbero di essere escluse si ritrovano quasi tutti i casi classificati come cardiopatia coronarica cronica, per motivi documentati altrove (1).

Un aspetto particolare del problema, non sempre perseguito, consiste nel tentativo di dare una spiegazione ai motivi che hanno determinato la direzione dei trend di incidenza e mortalità. Poiché la Letteratura sull'argomento è piuttosto vasta e poco omogenea, verranno qui descritti e commentati solo alcuni esempi arbitrariamente selezionati.

Trend nel mondo occidentale

Esiste un sostanziale accordo sul fatto che gli Stati Uniti sono stati il primo paese a presentare riduzioni di mortalità coronarica a partire dal 1968, dopo che tra il 1940 e il 1967 si era osservato un continuo aumento (2). In particolare, nei soggetti di età 35-74, la mortalità coronarica era au-

mentata del 14% tra il 1940 ed il 1967 e si era poi ridotta di circa il 3% all'anno nel periodo 1968-1981. Un andamento simile si era verificato per gli accidenti cerebrovascolari. Tale fenomeno fu attribuito a documentate variazioni, nella popolazione generale, delle abitudini alimentari, all'amento del controllo dell'ipertensione arteriosa ed alla riduzione delle abitudini al fumo. Il fenomeno era più marcato nelle classi sociali più abbienti ed educate, suggerendo scelte mirate nello stile di vita.

Un rapporto successivo ha descritto il fenomeno, nello stesso paese, per il periodo 1971-1992, anche se l'analisi riguardava le malattie cardiovascolari complessivamente in campioni nazionali di età 35-74, studiati individualmente con esami ripetuti nel corso di 2 decenni (3). Confrontando i trend tra il primo ed il secondo decennio, l'incidenza di ridusse del 21%, la mortalità del 31% e la letalità a 28 giorni del 28%. L'effetto fu attribuito in parte alla prevenzione primaria (incidenza), in parte alla terapia delle fasi acute (letalità a breve termine) ed in parte alla combinazione dei due tipi di intervento (mortalità).

Un rapporto sulla mortalità per accidenti cerebrovascolari descrisse il fenomeno negli USA per il periodo 1930-2008 (4) documentando una stabilità tra il 1930 ed il 1960, seguita da una riduzione dapprima lenta e poi accelerata. Rispetto alla media del periodo 1930-1960, la mortalità nel 2008 era circa un quarto. Il fenomeno fu attribuito alla prevenzione primaria (interventi contro alti livelli di pressione arteriosa, colesterolemia e consumo di sigarette) ed ai miglioramenti della terapia degli accidenti cerebrovascolari in fase acuta.

Alcuni anni dopo il fenomeno inizialmente descritto negli Stati Uniti fu osservato nella maggior parte dei paesi del mondo occidentale ad economia avanzata, comprendenti gran parte dei paesi Europei,

Australia, Nuova Zelanda e Canada. Dati riportati dall'OMS nel 1982 sulla mortalità per cardiopatia coronarica per il periodo 1968-1977 documentarono riduzioni sensibili in Austria, Belgio, Canada, Finlandia, Giappone, Nuova Zelanda, Norvegia, USA, Svizzera e Italia ed incrementi in Bulgaria, Danimarca, Irlanda, Francia, Polonia, Romania, Svezia, Jugoslavia, Inghilterra e Galles (5). Gli incrementi più importanti furono osservati nei paesi dell'Europa orientale che in quel tempo e per molti anni successivamente si trovavano ancora in una fase ascendente dell'epidemia coronarica.

Nel 1999 venne pubblicato un atlante sulle malattie cardiovascolari in Europa, sponsorizzato dalla European Society of Cardiology (6). Sfortunatamente venne fatta la scelta di usare un singolo end-point costituito da tutte le malattie cardiovascolari anche se al loro interno esistono sottogruppi molto ampi che, per possibile etiologia, sono assai diversi. Tenendo conto di queste limitazioni che disturbano l'interpretazione dei dati, nel periodo 1980-1995 chiari trend discendenti furono osservati in Finlandia, Germani Est e Ovest, Svezia, Germania (riunita) e Francia. Trend stabili o ascendenti vennero invece registrati nei paesi Mediterranei (Italia, Portogallo, ma non in Grecia) e nei paesi dell'Europa orientale (Moldavia, Romania, Bielorussia, Armenia, Lettonia).

Un'analisi molto specifica è stata condotta confrontando il problema della mortalità cardiovascolare tra 10 paesi che entrarono nell'Unione Europea dopo il 2004 (Europa orientale) e quelli che erano associati prima di quella data (7). Nel 2007 la mortalità per le maggiori patologie cardiovascolari era circa il doppio nei paesi recentemente associati rispetto a quelli associati precedentemente, mentre nel 1970 le differenze erano meno rilevanti. Questo diverso

trend è stato spiegato con i rapidi trend decrescenti nei paesi dell'Europa occidentale attribuiti all'uso di farmaci per ridurre la pressione arteriosa e la colesterolemia ed alle terapie innovative degli eventi acuti, oltre a possibili fattori psicosociali e comportamentali.

Un'altra analisi è stata condotta confrontando la mortalità in un gruppo di paesi nord-Europei con un altro di paesi sud-Europei per un periodo di circa 50 anni (1952-2001) (8). La mortalità per tutte le cause era simile per i due gruppi nel 1952, ma nei successivi 40 anni la mortalità cardiovascolare rimase più elevata al nord che al sud. Nel 2001 la mortalità totale tra gli uomini era simile al nord in confronto col sud dell'Europa (anche se molto più bassa rispetto al 1952), mentre era più elevata tra le donne del nord. Il fenomeno venne spiegato con un'ulteriore riduzione della mortalità cardiovascolare al sud bilanciato da un incremento della mortalità tumorale tra gli uomini.

Uno studio riguardante 49 paesi per un periodo di 3 decenni, a cavallo dell'anno 2000 (9) dimostrò una riduzione sostanziale della mortalità per malattie cardiovascolari nei paesi ad economia avanzata, mentre il fenomeno rimase sostanzialmente invariato nei paesi più poveri. Il fenomeno venne attribuito a differenze nella durata e nell'intensità dell'esposizione a fattori di rischio, nel diverso accesso al sistema sanitario ed a diverse politiche per contrastare il fenomeno con la prevenzione primaria.

Una revisione a livello mondiale del problema ha concluso che tra il 2000 ed il 2012 l'epidemia cardiovascolare si è ridotta globalmente, anche se tale fenomeno è iniziato prima ed è stato più rilevante nei paesi ad economia avanzata ed in alcuni paesi dell'America Latina (10). Il trend decrescente si è sviluppato in coincidenza con riduzioni dell'abitudine al fumo, con il con-

trollo dell'ipertensione e con la riduzione della colesterolemia. Nello stesso periodo di tempo sono comparsi grandi miglioramenti delle terapie dei casi acuti ospedalizzati (11). Sembra tuttavia che sia molto difficile correlare esattamente, in termini di entità ed in termini temporali, le riduzioni dei fattori di rischio e le nuove terapie con le variazioni della mortalità. Lo stesso rapporto ha indicato l'esistenza, per quel periodo storico, di riduzioni di mortalità in tutti i continenti, comprendendo paesi in via di sviluppo, i cui quozienti sono attualmente più elevati che nei paesi economicamente più avanzati (11).

Un fenomeno collaterale, descritto in dettaglio in almeno un rapporto suggerisce che negli ultimi 20 anni del secolo scorso la gravità dell'infarto miocardico si è ridotta, in base alle caratteristiche elettrocardiografiche ed ai livelli degli enzimi specifici. Anche questo fatto può aver contribuito alla riduzione della letalità a breve termine ed alla mortalità. La riduzione di mortalità per malattie cardiovascolari si è infine associata, in uno studio condotto negli USA, ad un incremento della mortalità per tumori (12): gli autori hanno attribuito il fenomeno all'esposizione ai carcinogeni vari, ma resta l'impressione di un problema di rischi in competizione (13).

Trend in Italia

Negli anni 1960, prima ancora che fossero documentate riduzioni di mortalità, un tentativo di ricostruire la mortalità per cardiopatia coronarica in Italia dalla fine del 1800 per un periodo di quasi 80 anni (14), dimostrò un continuo incremento, con accelerazioni in parte coincidenti, in forma probabilmente casuale, con la comparsa e poi la diffusione dell'elettrocardiografo. Tuttavia il significato di tale trend (che risultò con un incremento di quasi 70 volte

tra le due date estreme) era probabilmente inficiato, almeno in parte, dalle modificazioni intervenute con cadenza decennale nella revisione della classificazione internazionale delle malattie e cause di morte e dall'aumento delle conoscenze sull'argomento.

Un tentativo di descrivere ed in parte spiegare le variazioni di mortalità per le principali malattie cardiovascolari tra il 1969 e il 1990 in Italia venne eseguito utilizzando dati ufficiali di mortalità e le variazioni di alcuni fattori di rischio misurati in almeno 2 occasioni in 9 campioni di popolazione sparsi nel paese, nell'ambito di uno dei Progetti Finalizzati di Medicina Preventiva del CNR (15). In particolare, la riduzione dei quozienti di mortalità per cardiopatia coronarica era attorno al 35% per gli uomini ed al 50% per le donne; per accidenti cerebrovascolari attorno al 45% per gli

uomini ed oltre il 50% per le donne; per tutte le malattie cardiovascolari attorno al 45% per gli uomini ed oltre il 50% per le donne. Le variazioni nel rischio stimato, legato alle variazioni di pressione arteriosa, colesterolemia e consumo di sigarette, tra la fine degli anni 1970 e l'inizio degli anni 1980, spiegavano, per il successivo decennio, oltre il 50% del declino per cardiopatia coronarica per gli uomini ed attorno al 90% per le donne; oltre il 50% del declino per accidenti cerebrovascolari in entrambi i sessi ed oltre il 50% del declino per malattie cardiovascolari tra gli uomini ed attorno all'80% per le donne. Tutte le indicazioni numeriche sopra riportate si riferiscono a valori leggermente diversi tra vari gruppi di età nell'ambito dei decenni di età considerate nel range studiato (30-69 anni). Un dettaglio derivato da tale studio è riportato nella *Figura 1*.

Un'analisi piuttosto complessa pubblicata nel 2010 ha cercato di documentare e spiegare i trend di mortalità per cardiopatia coronarica tra il 1980 ed il 2000 utilizzando risultati derivati da trial, metanalisi, dati ufficiali di mortalità, studi longitudinali ed indagini a livello nazionale (16). Durante quel ventennio la riduzione (o il ritardo) di mortalità fu di circa il 55% corrispondente a quasi 43.000 casi, nell'arco di età 25-84 anni. Uno strumento di valutazione delle possibili cause del decremento attribuì il merito alla prevenzione primaria (riduzione dei fattori di rischio) per il 55%, mentre la rimanente quota era spiegata dal trattamento delle fasi acute.

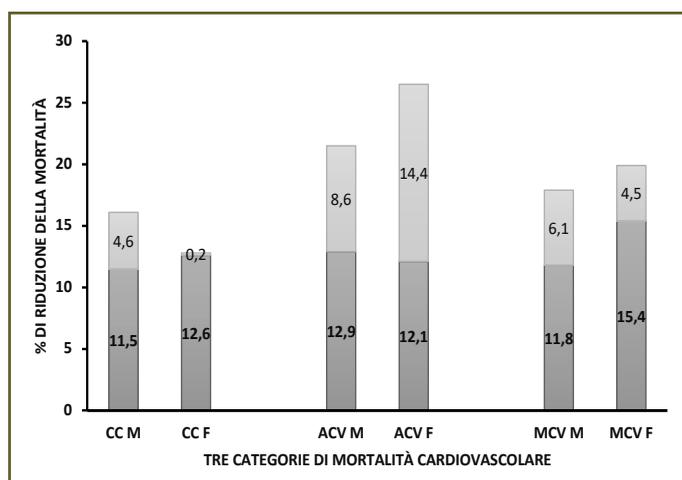


Figura 1 - Percentuali di riduzione della mortalità ufficiale in Italia per cardiopatia coronarica (CC), accidenti cerebrovascolari (ACV) ed il complesso delle malattie cardiovascolari (MCV) in maschi (M) e femmine (F) di età 40-69 tra il 1983 ed il 1987. La porzione scura delle colonne indica la quota della riduzione percentuale di mortalità attribuibile, in base a modelli predittivi multivariati derivati da popolazioni Italiane, alle variazioni di pressione arteriosa, colesterolemia e consumo di sigarette osservate negli 8 anni precedenti in 9 campioni di popolazione Italiana situati in 8 regioni del paese. Grafico costruito da dati tabulati nella voce bibliografica (15).

Studi dedicati all'identificazione delle cause

Oltre agli studi condotti sui dati ufficiali di mortalità, esistono altri contributi che, pur basandosi su campioni numericamente modesti ed aree più limitate, hanno contri-

buito in forma più precisa ad identificare le possibili cause del fenomeno.

Il progetto MONICA dell'OMS, a partire dai primi anni 1980 ha arruolato 38 aree in molti paesi Europei, negli USA, in Canada, Australia, Nuova Zelanda e Cina, dove un sistema di registrazioni degli eventi cardiovascolari maggiori venne associato alla misura delle variazioni dei fattori di rischio e di altre variabili sanitarie in campioni di popolazione per un periodo di circa 10 anni (17). L'incidenza di cardiopatia coronarica dimostrò riduzioni nella maggior parte dei paesi ad economia avanzata (con qualche eccezione in Belgio e Germania), mentre sostanziali incrementi furono registrati nei paesi dell'Europa orientale ed in Cina. La mortalità per cardiopatia coronarica presentò andamenti simili sia pure con qualche eccezione. Le relazioni tra un punteggio legato alle variazioni dei fattori di rischio ed i trend della cardiopatia coronarica non risultarono molto strette, anche se miglioravano, sia pure in modo non ottimale, quando fu considerata un'incidenza "ritardata" di 4 anni per lasciar maturare l'eventuale influenza delle variazioni dei fattori di rischio. I motivi di questi risultati incerti furono in parte attribuiti a difficoltà nelle misure e nell'analisi e forse ad una scarsa qualità e confrontabilità nella misura della colesterolemia. Le variazioni nel tempo dei livelli di trattamento dei casi in fase acuta (espresso da un punteggio) furono decisamente correlate in forma inversa con le variazioni della letalità coronarica che veniva spiegata in circa la metà dei casi (17). Nel caso degli accidenti cerebrovascolari le relazioni tra il punteggio legato alle variazioni dei fattori di rischio ed i trend dell'incidenza risultarono praticamente nulle per gli uomini e discretamente buone per le donne, ma i risultati vennero considerati poco affidabili per il numero molto più limitato delle aree partecipanti a questo aspetto del progetto (17).

Il North Karelia Project è un progetto dimostrativo iniziato in Finlandia nei primi anni 1970 in 2 vaste regioni del paese, di cui una coinvolta nel trattamento e l'altra di controllo. L'intervento consisteva in campagne di educazione sanitaria per modificare la dieta (a quei tempi ricca di grassi saturi), le abitudini al fumo e nell'avviare un controllo comunitario dell'ipertensione arteriosa (18). Si verificarono sostanziali riduzioni della colesterolemia e delle abitudini al fumo ed un incremento nel controllo dell'ipertensione accompagnati da notevoli riduzioni di incidenza e mortalità per CHD. Questo fenomeno si è poi diffuso a tutto il paese ed a distanza di anni la Finlandia, che a metà del secolo scorso aveva la più alta incidenza e mortalità per cardiopatia coronarica al mondo, è stata riclassificata come paese a basso rischio cardiovascolare (19).

Lo studio osservazionale FINRISK condotto in North Karelia e nella Finlandia orientale (a latere del North Karelia Project) ha documentato (20), lungo un percorso di 40 anni, ampie riduzioni della colesterolemia, della pressione arteriosa e del consumo di sigarette. Le variazioni nella dieta consistevano prevalentemente nell'uso di latte scremato al posto del latte intero, di margarine vegetali soffici al posto del burro ed in un incremento nel consumo di frutta e verdura. Durante i 40 anni e nell'arco di età studiato (35-59 anni) la mortalità coronarica si è ridotta dell'82%, mentre la riduzione del rischio stimato in base alla variazione dei fattori di rischio ha spiegato quasi completamente le riduzioni di mortalità nei primi 10 anni e quasi il 70% negli ultimi 10 anni.

Un'analisi molto peculiare è stata recentemente eseguita in 10 coorti di 5 paesi Europei, nell'ambito del Seven Countries Study of Cardiovascular Diseases (21). Alla fine degli anni 1950, inizio anni 1960, 6.518 uomini di età media vennero esaminati con la

Tabella I - Sommario sulle caratteristiche del declino delle malattie aterosclerotiche nel Mondo Occidentale nell'ultimo secolo.

Argomento	Descrizione
Patologie coinvolte ^a	Cardiopatía coronarica Accidenti cerebrovascolari Malattie cardiovascolari
Fasi iniziali, luoghi e tempi	Probabilmente in USA, fine anni 1960
Luoghi e tempi del fenomeno	Paesi dell'Europa Occidentale, USA e Canada, Australia e Nuova Zelanda A partire da fine anni 1960, primi anni 1970
Entità del fenomeno ^b	Riduzioni del 30-50%
Tipologia dei quozienti	Usualmente mortalità, alcuni casi letalità a breve termine, raramente incidenza
Cause del fenomeno, incidenza	Prevenzione primaria con interventi sui fattori di rischio e variazioni dello stile di vita (dieta, fumo, attività fisica, miglior controllo del diabete) e del livello culturale (migliore alfabetizzazione) ed uso di farmaci anti-ipertensivi e ipocolesterolemizzanti
Cause del fenomeno, letalità	Miglioramento delle terapie in fase acuta
Cause del fenomeno, mortalità	Prevenzione primaria, terapia e prevenzione secondaria
Meriti relativi dei vari interventi	Almeno di 50% per la prevenzione primaria, il resto per terapia e prevenzione secondaria
Effetti collaterali positivi	Possibile incidenza di casi meno gravi
Effetti collaterali positivi	Allungamento speranza di vita
Effetti collaterali negativi ^c	Competizione con altre patologie

^aValide analisi dovrebbero aver escluso alcuni sottogruppi di patologie.

^bDifficilmente confrontabili a causa di differenze metodologiche nelle analisi.

^cTali patologie tuttavia, spesso compaiono in età più avanzata.

misura del consumo di sigarette, della pressione sistolica e della colesterolemia all'arruolamento e poi ripetutamente lungo 35 anni e utilizzando tali misurazioni fu creato un punteggio di variazione dei fattori di rischio. Il follow-up per la mortalità coronarica durò 50 anni mentre i trend temporali vennero descritti con il parametro "shape" della distribuzione di Weibull che, a seconda di specifici valori, indica un'accelerazione o una decelerazione nella comparsa degli eventi. Il punteggio per le variazioni dei fattori di rischio documentò modeste riduzioni in Finlandia ed in Olanda, modesti incrementi in Italia e notevoli incrementi in Serbia ed in Grecia. La correlazione lineare tra variazione dei punteggi ed il parametro "shape" della mortalità coronarica fu di 0,71 (significativa) documentando una sor-

ta di esperimento naturale che poteva essere considerato mimico di un trial controllato, con andamenti che assomigliavano discretamente a quelli della mortalità ufficiale nei 5 paesi. La correlazione così documentata spiegava matematicamente circa la metà delle variazioni osservate di mortalità coronarica. Questi risultati (21) non sono però direttamente confrontabili con i dati ufficiali di mortalità, usati nella maggior parte delle altre analisi, perché in questo studio si trattava di coorti di uomini di età media seguite per 50 anni fino alla quasi estinzione, diversamente da quanto accade nelle analisi di dati ufficiali di mortalità nelle quali si riscontra una variazione continua delle coorti che forniscono i risultati per ogni passo temporale successivo preso in considerazione.

Conclusioni

I pochi rapporti citati in questo testo tendono a documentare che nel corso degli ultimi 50 anni la mortalità e forse l'incidenza delle malattie cardiovascolari di natura aterosclerotica si è ridotta in modo sostanziale (tra il 30 ed il 50%), mentre incrementi si sarebbero verificati nei decenni precedenti. Per alcuni sottogruppi, come gli accidenti cerebrovascolari, l'inizio è stato più precoce e la riduzione ancora maggiore. I dati presentano alcune incertezze perché la scelta delle categorie nosologiche nei vari rapporti non è stata univoca né sempre ragionata. Il fenomeno è risultato in contrasto con quanto accaduto in altre aree geo-politico-economiche dove gli incrementi di mortalità sono durati fino alla fine del secolo scorso e l'inizio di un decremento è avvenuto con molto ritardo.

Le possibili cause del fenomeno, studiate con minor dettaglio e precisione dei trend di per sé, sono state identificate con la riduzione nei livelli di pressione arteriosa, colesterolemia, consumo di sigarette e con un migliore controllo del diabete ed incrementi dei livelli di attività fisica non lavorativa (prevenzione primaria) e con i continui miglioramenti nella terapia degli eventi acuti ed in parte con la prevenzione secondaria. Vi sono inoltre aspetti educativi e culturali che possono contribuire a migliorare l'attenzione per la prevenzione e lo stile di vita. Vi è un ampio dibattito sui meriti relativi di queste componenti, ma è probabile che almeno 50% per la prevenzione primaria ed il rimanente per gli altri aspetti siano una spiegazione relativamente ragionevole, anche se i possibili meriti della prevenzione primaria sono stati indagati in dettaglio in un numero limitato di analisi (22).

Molte delle analisi riportate hanno insistito sul ruolo dell'evoluzione socio-econo-

mica quale motore delle riduzioni di incidenza-mortalità delle malattie cardiovascolari. Questo concetto, tuttavia, va considerato con molta cautela perché la "ricchezza" non è necessariamente causa di salute. Fino ad oltre metà del secolo scorso, l'infarto miocardico era considerato la malattia dei "ricchi" o dei "dirigenti" in genere, ma questo era dovuto alla disponibilità economica per l'acquisto di generi alimentari ad elevata densità calorica e delle sigarette e comunque tale che portasse a trascurare l'attività fisica che invece, in forma lavorativa, era più comune nelle classi più povere. I vantaggi delle classi e dei paesi più ricchi sono in seguito evoluti verso scelte mirate e migliorative nello stile di vita e per un accesso facilitato ai servizi sanitari. In definitiva, quello che conta è forse più l'educazione, foriera naturale della consapevolezza basata sulla conoscenza, con una meditata conversione a stili di vita più sani e/o frugali di quanto non sia in grado di produrre la ricchezza di per sé, se non addirittura il contrario.

Bibliografia

1. Menotti A, Puddu PE, Lanti M, Kromhout D, Tolonen H, Parapid B, et al. Epidemiology of typical coronary heart disease versus heart disease of uncertain etiology (atypical) fatalities and their relationships with classic coronary risk factors. *Int J Cardiol.* 2013; 168: 3963-3967.
2. Stamler J. The marked decline in coronary heart disease mortality rates in the United States, 1968-1981; summary of findings and possible explanations. *Cardiology.* 1985; 72: 11-22.
3. Ergin A, Muntner P, Sherwin R, He J. Secular trends in cardiovascular disease mortality, incidence, and case fatality rates in adults in the United States. *Am J Med.* 2004; 15: 219-227.
4. Towfighi A, Saver JL. Stroke declines from third to fourth leading cause of death in the United States: historical perspective and challenges ahead. *Stroke.* 2011; 42: 2351-2355.
5. World Health Statistics, WHO, Geneva. 1982; 35-1.
6. Boersma H, Doornbos G, Bloemberg BPM, Wood DA, Kromhout D, Simoons ML, Eds. Car-

- diovascular Diseases in Europe: European registries of cardiovascular diseases and patient management. European Society of Cardiology, Sophia Antipolis, France. 1999; 1-60.
7. Helis E, Augustincic L, Steiner S, Chen L, Turton P, Fodor JG. Time trends in cardiovascular and all-cause mortality in the 'old' and 'new' European Union countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011; 18: 347-359.
 8. Vollset SE. Does the southern European cardiovascular mortality advantage extend to total mortality? 50-year trends in death risks between 40 and 70 years of age in Western European men and women. *Scand J Public Health.* 2010; 38: 127-134.
 9. Ali MK, Jaacks LM, Kowalski AJ, Siegel KR, Ezzati M. Noncommunicable diseases: three decades of global data show a mixture of increases and decreases in mortality rates. *Health Aff.* 2015; 34: 1444-1455.
 10. Ezzati M, Obermeyer Z, Tzoulaki I, Mayosi BM, Elliott P, Leon DA. Contributions of risk factors and medical care to cardiovascular mortality trends. *Nat Rev Cardiol.* 2015; 12: 508-530.
 11. Myerson M, Coady S, Taylor H, Rosamond WD, Goff DC Jr and ARIC Investigators. Declining severity of myocardial infarction from 1987 to 2002: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation.* 2009; 119: 503-514.
 12. Davis DL, Dinse GE, Hoel DG. Decreasing cardiovascular disease and increasing cancer among whites in the United States from 1973 through 1987: good news and bad news. *JAMA.* 1994; 271: 431-437.
 13. Puddu PE, Piras P, Menotti A. Lifetime competing risks between coronary heart disease mortality and other causes of death during 50 years of follow-up. *Int J Cardiol.* 2017; 228: 359-363.
 14. Menotti A. La prevenzione della cardiopatia coronarica. *Pensiero Scientifico Editore, Roma.* 1976: 1-238.
 15. Menotti A, Giampaoli S. Recent trends in cardiovascular disease and risk factors in the Seven Countries: Italy. In: *Lessons for Science from the Seven Countries Study.* H Toshima et al. Eds. Springer-Verlag, Tokyo. 1994: 113-125.
 16. Palmieri L, Bennett K, Giampaoli S, Capewell S. Explaining the decrease in coronary heart disease mortality in Italy between 1980 and 2000 strategies. *Am J Public Health.* 2010; 100: 684-692.
 17. Tunstall-Pedoe H, Editor. *MONICA: Monograph and multimedia sourcebook.* World Health Organization, Geneva. 2003: 1-244.
 18. Puska P, Tuomilehto J, Nissinen A, Vartiainen E. The North Karelia Project: 20-year results and experiences. The National Public Health Institute KTL, Finland in collaboration with the WHO Regional office for Europe and The North Karelia Project Research Foundation, Helsinki. 1995: 1-363.
 19. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016; 37: 2315-2381.
 20. Jousilahti P, Laatikainen T, Peltonen M, Borodulin K, Männistö S, Jula A, Salomaa V, Harald, Pekka Puska P, Vartiainen E. Primary prevention and risk factor reduction in coronary heart disease mortality among working aged men and women in eastern Finland over 40 years: population based observational study. *Br Med J.* 2016; 352: i721.
 21. Menotti A, Puddu PE, Kromhout D, Kafatos A, Tolonen H. Coronary heart disease mortality trends during 50 years as explained by risk factor changes: The European cohorts of the Seven Countries Study. *Eur J Prev Cardiol.* 2020; 27: 988-998.
 22. Tuppo EE, Trivedi MP, Kostis JB, Daevmer J, Cabrera J, Kostis WJ, for the Myocardial Infarction Data Acquisition System (MIDAS 39) Study Group. The role of public health versus invasive coronary interventions in the decline of coronary heart disease mortality. *Ann Epidemiol.* 2021; 55: 91-97.