

Cardiovascular risk chart: past, present and future

Andrea Zanchè¹, Francesco Lapi², Damiano Parretti³

¹ SIMG Area CV; ² Direttore di Ricerca Health Search; ³ Responsabile SIMG Area CV

Summary

Nowadays there several cardiovascular (CV) risk estimation systems, which have been developed and validated nationally or internationally in several local cohorts and share some risk factors. In Italy the first score to be developed using a cohort of almost 19,000 apparently healthy patients is the CUORE algorithm, which is based on predictors such as age, sex, systolic blood pressure, total cholesterol, HDL-Cholesterol (HDL-C), presence of antihypertensive therapy, and smoking. The CUORE algorithm currently rules the reimbursement criteria of low-dose aspirin in Italy. The European SCORE algorithm, which is recommended by AIFA according to NOTA 13 is available for Italian physicians and includes sex, age, age, sex, systolic blood pressure, total cholesterol/HDL-C ratio, and smoking status. In essence, the two aforementioned algorithms referred to an old population which is very different from that currently in charge of Italian general practitioners (GPs). In addition, they exclude heart failure and atrial fibrillation, and they did not attempt to identify “new” clinically-relevant predictors, such as alcohol consumption, levels of uric acids, variation of triglycerides and/or fasting glucose. Given this background, Health Search researchers will attempt to update the CV risk charts and to develop and validate algorithms predicting cardio-oncologic events. These scores should be the tools supporting clinical decision making in CV and oncologic primary prevention.

Le malattie cardio- e cerebrovascolari costituiscono ancora oggi, in Italia, uno dei più importanti problemi di salute pubblica: esse sono tra le principali cause di morbosità, invalidità e mortalità. Rientrano in questo gruppo le più frequenti patologie di origine arteriosclerotica, in particolare le malattie ischemiche del cuore (infarto acuto del miocardio e angina pectoris) e le malattie cerebrovascolari (ictus ischemico ed emorragico). Va ricordato che chi sopravvive a una forma acuta diventa un malato cronico con notevoli ripercussioni sulla qualità della vita e sui costi economici e sociali che la società deve affrontare. Le malattie car-

dio- e cerebrovascolari, inoltre, sono fra i maggiori determinanti delle malattie legate all'invecchiamento, producendo disabilità fisica e disturbi della capacità cognitiva.

Un dato rilevante per la salute degli italiani è che in poco più di 30 anni la mortalità totale si è più che dimezzata (il tasso standardizzato di mortalità totale si è ridotto di oltre il 50% nel periodo 1980-2015) e il contributo delle malattie cardiovascolari (CV) è stato quello che più ha influito sul trend in discesa della mortalità (nello stesso periodo la mortalità per malattie ischemiche del cuore si è ridotta di circa il 63% e quella delle malattie cerebrovascolari di circa il 70%)¹.

Il progredire delle conoscenze di base sui meccanismi patogenetici dell'aterosclerosi e delle sue manifestazioni cliniche, unitamente allo sviluppo dell'epidemiologia cardio- e cerebrovascolare, ha permesso di identificare condizioni di rischio e determinanti di questa patologia. Nonostante la frequenza, queste malattie sono per la gran parte prevenibili attraverso l'adozione di sani comportamenti legati allo stile di vita, in particolare attraverso l'adozione di una sana alimentazione, attività fisica regolare, abolizione del fumo di tabacco e riduzione del consumo di alcol; queste abitudini aiutano a ridurre e/o a mantenere la pressione

Conflitto di interessi

Andrea Zanchè e Damiano Parretti dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Zanchè A, Lapi F, Parretti D. Cardiovascular risk chart: past, present and future. Rivista SIMG 2021;28(1):32-37.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

arteriosa, la colesterolemia, la glicemia a digiuno e l'Indice di Massa Corporea a livelli favorevoli. Così, parallelamente al crescere delle possibilità di trattamento medico e chirurgico della malattia già conclamata, si è venuta affermando la consapevolezza dell'importanza di interventi di tipo preventivo sugli stili di vita, al fine di impedire o ritardare l'insorgenza della malattia stessa. Sulla base dei fattori di rischio tradizionali la ricerca epidemiologica CV longitudinale ha portato all'elaborazione di carte del rischio, tra cui quelle italiane del progetto CUORE, che aiutano i clinici a stratificare il rischio CV del singolo paziente. L'Italia, a questo proposito, è uno dei pochi Paesi che ha il privilegio di avere carte del rischio costruite sulla propria popolazione.

L'utilizzo delle carte del rischio, sviluppatosi negli ultimi 20 anni, ha introdotto il concetto di rischio CV globale e ha portato al superamento di strategie esclusivamente limitate al controllo del singolo fattore di rischio. Le carte sono strumenti importanti perché consentono di stabilire il significato prognostico del singolo fattore di rischio nei confronti degli altri e di verificarne l'impatto in diverse realtà, dove esistono fattori di rischio differenti.

Stima del rischio CV

Nei soggetti apparentemente sani, il rischio CV è determinato in linea generale dall'interazione di fattori di rischio multipli. Questo costituisce il presupposto dell'approccio alla prevenzione mediante la valutazione del rischio CV globale.

Il rischio CV globale assoluto è un indicatore che permette di valutare la probabilità di ammalarsi di un evento CV maggiore nei successivi anni conoscendo il livello di alcuni fattori di rischio.

Sono stati sviluppati numerosi sistemi per la stima del rischio CV in soggetti apparentemente sani, fra cui quello di Framingham², gli algoritmi SCORE³, ASSIGN (modello elaborato dallo *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*)⁴, QRISK⁵, PROCAM (*Prospective Cardiovascular Munster Study*)⁶, CUORE⁷, le equazioni derivate da studi di coorte aggregati⁸ e gli score ARRIBA⁹ e Globorisk¹⁰. All'atto pratico, la

maggior parte di questi sistemi si equivalgono nel momento in cui vengono applicati a popolazioni fondamentalmente analoghe a quelle in cui sono stati validati.

Non bisogna dimenticare che carte diverse misurano probabilità di ammalare o di morire per cause diverse (infarto, morte coronarica, angina pectoris e insufficienza cardiaca il Framingham score, mortalità CV lo SCORE Europeo, il primo evento fatale o non fatale coronarico e cerebrovascolare il progetto CUORE) e quando si uniformano per endpoint si vede che non si differenziano, come nel caso del confronto tra Progetto CUORE e Progetto SCORE costruito con la funzione del rischio CUORE per la predizione della sola mortalità¹¹.

Nel complesso le carte sono strumenti obiettivi che considerano il continuum dei fattori di rischio e pertanto uniscono anche piccoli rischi distribuiti su più fattori. Inoltre permettono di utilizzare un linguaggio comune tra i vari operatori sanitari, rendono più facile la scelta del trattamento, anche sulla base del rapporto costo/beneficio e forniscono una misura valutabile nel tempo. Tutte le attuali linee guida sulla prevenzione delle malattie CV nella pratica clinica raccomandano di valutare il rischio CV globale in quanto l'aterosclerosi è causata generalmente dal concorso di una serie di fattori di rischio¹². La prevenzione delle malattie CV a livello individuale deve essere adattata al rischio CV globale di ciascun soggetto: più elevato è il rischio, più intensi devono essere gli interventi.

Una recente metanalisi che ha analizzato la riduzione del rischio CV in pazienti che ricevevano terapia antipertensiva non ha concluso a favore del concetto secondo il quale la riduzione del rischio assoluto sia maggiore nei soggetti che presentano un rischio più elevato alla linea base¹³. Questi risultati sono stati confermati da un'altra metanalisi ove è stato evidenziato un maggior rischio residuo durante trattamento nei soggetti con rischio elevato al basale, deponendo per la necessità di interventi tempestivi¹⁴. Sebbene spesso i medici richiedano l'indicazione di valori soglia ai quali attenersi per avviare un intervento preventivo, questo risulta problematico, poiché il rischio si configura come un continuum e non esiste

alcun valore specifico che determini, ad esempio, quando un farmaco sia automaticamente indicato o quando i consigli sullo stile di vita possano rivelarsi inutili.

Le categorie di rischio vogliono essere di aiuto ai medici nei rapporti con i loro assistiti, partendo dal presupposto che, seppur i soggetti a rischio più elevato sono quelli che possono trarre maggiori benefici dal trattamento dei fattori di rischio, la maggior parte dei decessi di una comunità si verificano nei soggetti con livelli inferiori di rischio per il semplice fatto di essere più numerosi dei soggetti ad alto rischio. Questo impone che una strategia indirizzata ai soggetti ad alto rischio debba prevedere anche iniziative di sanità pubblica volte a incoraggiare l'adozione di uno stile di vita sano e a ridurre i livelli dei fattori di rischio CV nella popolazione.

È fondamentale che i medici siano in grado di valutare rapidamente il rischio con sufficiente accuratezza. Lo screening consente di identificare una patologia non diagnosticata in precedenza o, in questo caso, un rischio aumentato di malattia CV non noto in soggetti asintomatici e può essere opportunistico, vale a dire eseguito senza predeterminazione ma quando se ne presenta l'occasione (ad es. quando il paziente si reca dal suo medico di medicina generale (MMG) per altri motivi), o sistematico, vale a dire eseguito sulla popolazione generale come parte di un programma di screening o su sottopopolazioni specifiche, come i soggetti con storia familiare di morte CV precoce o iperlipidemia familiare.

A partire dal 2003, il sistema SCORE è quello raccomandato dalle linee guida europee¹² sulla prevenzione delle malattie CV nella pratica clinica, in quanto basato su un ampio dataset rappresentativo della popolazione europea. Il sistema SCORE consente di stimare il rischio a 10 anni di un primo evento aterosclerotico fatale e comprende tutti i codici ICD (Classificazione Internazionale delle Malattie) potenzialmente riconducibili ad aterosclerosi. Storicamente, la maggior parte degli altri sistemi erano in grado di stimare unicamente il rischio di CAD, ma di recente alcuni sono stati modificati così da poter stimare il rischio di qualsiasi malattia CV¹⁵.

La scelta della mortalità CV invece che degli eventi totali (fatali e non fatali) è stata intenzionale anche se non apprezzata da tutti. L'incidenza degli eventi non fatali è estremamente influenzata dalla diversità delle definizioni e dei metodi di accertamento utilizzati. Occorre sottolineare che l'uso della mortalità consente la ricalibrazione per tener conto degli andamenti temporali della mortalità CV. Qualsiasi sistema di valutazione del rischio tenderà a una sovrastima nei paesi dove la mortalità si è ridotta e, viceversa, a una sottostima in quelli in cui la mortalità è aumentata. Ovviamente il rischio cumulativo di eventi fatali e non fatali è più elevato e i medici chiedono spesso che questo possa essere quantificato. I dati SCORE indicano che il rischio totale di eventi CV è di circa 3 volte superiore al rischio di eventi CV fatali negli uomini, stando a significare che un rischio di mortalità CV del 5% valutato con la carta SCORE corrisponde a un rischio cumulativo di eventi fatali e non fatali del 15%; tale moltiplicatore è pari a 4 nelle donne e leggermente inferiore a 3 volte nei soggetti anziani, in ragione dell'elevata probabilità di un primo evento fatale.

Le carte del rischio CUORE

Lo studio riguarda il follow-up di 17 coorti, arruolate tra la metà degli anni '80 e '90,

e seguite longitudinalmente alcune fino al dicembre 1998, altre fino al dicembre 2004. Delle 17 coorti, 15 avevano arruolato persone provenienti dalla popolazione generale, 2 persone provenienti da popolazioni lavorative. Le coorti avevano in comune la metodologia di raccolta di informazioni e misure dei fattori di rischio alla linea base. Avevano adottato questionari identici o confrontabili per la valutazione degli stili di vita (abitudine al fumo di sigaretta, attività fisica) e delle caratteristiche demografiche (scolarità, stato civile, occupazione). Inoltre, fattori biologici (colesterolemia, HDL-colesterolemia, glicemia, pressione arteriosa, frequenza cardiaca, peso, altezza) erano stati misurati seguendo metodologie standardizzate. Confrontabili erano anche le informazioni disponibili sulla storia delle malattie, sul consumo di farmaci e sulla familiarità.

Cinque coorti sono state escluse, tre perché avevano a disposizione solo gli eventi fatali, una perché non aveva a disposizione l'informazione sulla prevalenza dell'infarto del miocardio e dell'ictus alla linea base e l'ultima perché si trattava di una coorte di persone di età superiore a 65 anni.

Per la valutazione del rischio CV sono stati quindi utilizzati i dati provenienti da dodici coorti di popolazione generale: MONICA-

Brianza 1, 2 e 3; MONICA-Friuli 1, 2 e 3; Brianza-PAMELA; Friuli-Emostatico; MATISS 83, 87 e 93; Napoli-ATENA e OEC del 1998-2002^{7,16}.

Per la costruzione della carta del rischio l'attenzione è stata concentrata sull'incidenza, cioè sul primo evento CV maggiore verificatosi in persone esenti da precedente evento CV, nella fascia di età 35-74 anni.

Le carte del rischio sono classi di rischio globale assoluto calcolate per categorie di fattori di rischio (età, sesso, diabete, fumo, pressione sistolica e colesterolemia). Per le carte, il periodo di follow-up mediano è stato di 10 anni per entrambi i sessi. Sono stati identificati e validati 632 eventi coronarici per gli uomini, di cui 163 fatali, e 264 cerebrovascolari, di cui 80 fatali; per le donne 300 eventi coronarici di cui 70 fatali e 207 eventi cerebrovascolari, di cui 72 fatali. Prendendo in considerazione le analisi di correlazione e le analisi univariate si è giunti a valutare il peso dei seguenti fattori di rischio: età, pressione arteriosa sistolica, colesterolemia totale, colesterolemia HDL, abitudine al fumo, diabete e trattamento ipertensivo. Sono state stimate due funzioni separatamente per uomini e donne. Per gli uomini il fattore più impattante è l'età, nelle donne l'abitudine al fumo (Tab. I).

TABELLA I.

Modello degli azzardi proporzionali di Cox per la stima del rischio CV a 10 anni. Progetto CUORE, uomini e donne, 35-74 anni, senza precedente evento CV (da Giampaoli et al., 2010, mod.)¹⁶.

	Uomini				Donne			
	Coeff	HR ^a	IC 95% ^a	p	Coeff	HR ^a	IC 95% ^a	p
Età	0,072	2,05	1,87-2,25	< 0,0001	0,081	2,12	1,86-2,40	< 0,0001
PAS (mmHg)	0,013	1,29	1,21-1,39	< 0,0001	0,015	1,39	1,27-1,53	< 0,0001
Colesterolemia totale (mg/dl)	0,006	1,32	1,24-1,41	< 0,0001	0,005	1,24	1,13-1,36	< 0,0001
Colesterolemia HDL (mg/dl)	-0,012	1,17	1,09-1,26	< 0,0001	-0,016	1,28	1,15-1,42	< 0,0001
Fumo	0,483	1,62	1,40-1,87	< 0,0001	0,786	2,20	1,71-2,82	< 0,0001
Diabete	0,398	1,49	1,20-1,86	< 0,001	0,554	1,74	1,31-2,30	< 0,001
Trattamento antipertensivo	0,340	1,41	1,16-1,70	0,001	0,468	1,60	1,29-1,97	< 0,0001

Modelli aggiustati per coorte.

HR: hazard ratio; IC: intervallo di confidenza; PAS: pressione arteriosa sistolica.

^a HR calcolati considerando 1 deviazione standard in più per fattori continui (1 deviazione standard in meno per la colesterolemia HDL): deviazione standard uomini: età 10,0; PAS 20,3; colesterolemia totale 44,7; colesterolemia HDL 13,7; deviazione standard donne: età 9,3; PAS 21,9; colesterolemia totale 45,1; colesterolemia HDL 15,3.

Stima del rischio CV: nuove prospettive

Le carte disponibili per la valutazione del rischio CV presentano diversi limiti: 1) come già ribadito, sono state costruite prendendo in considerazione esiti differenti (ad es. eventi CV fatali e non fatali per le carte CUORE italiane ed eventi CV fatali per le carte SCORE europee); 2) negli anni le principali società scientifiche in ambito CV hanno modificato la definizione clinica dell'evento CV stesso (ad es. definizione di sindrome coronarica acuta); 3) nessuna carta del rischio CV considera eventi CV non ischemici (ad es. fibrillazione atriale e scompenso cardiaco); 4) le coorti utilizzate per la costruzione delle carte del rischio sono costituite da una popolazione "datata", che è differente, in quanto a caratteristiche demografiche e a distribuzione dei fattori di rischio CV all'interno della stessa, da quella che affersce oggi negli ambulatori di Medicina Generale (MG); 5) nessuna carta del rischio ha valutato l'effetto oncoprotettivo di alcuni farmaci CV, come l'acido acetilsalicilico. Per finire, oltre ai classici fattori di rischio CV maggiori inclusi nelle carte del rischio, esistono altri fattori di rischio che possono influire sulla determinazione del rischio CV globale. In linea di massima è importante che questi consentano di migliorare la stratificazione del rischio (ad es. mediante il calcolo dell'indice netto di riclassificazione [NRI]) e siano misurabili nella pratica clinica quotidiana. In linea generale, la riclassificazione è particolarmente utile in quei soggetti che presentano un livello di rischio prossimo alla soglia

decisionale, ad esempio un rischio SCORE del 5% (CUORE 20%), mentre nei soggetti a rischio molto elevato o molto basso, difficilmente l'impatto dei fattori di rischio aggiuntivi risulterebbe tale da determinare un cambiamento delle decisioni gestionali. Di fatto, ad oggi, nessuno dei fattori potenzialmente in grado di determinare una riclassificazione del rischio (Tab. II) ha mostrato evidenze tali da riuscire in questo intento. Partendo da questi presupposti i ricercatori di Health Search stanno portando avanti un importante progetto scientifico, condotto sulla popolazione afferente al setting di Cure Primarie finalizzato a:

- valutare l'impatto di "nuovi" predittori sul rischio CV così da sviluppare nuovi modelli di predizione del rischio CV
- sviluppare ed eventualmente validare carte del rischio oncologiche (cancro della prostata e coloretta)

Risultati

Lo studio ha coinvolto una popolazione di quasi 200.000 pazienti. Questi sono stati suddivisi per epoca di arruolamento in due diverse coorti, la prima (coorte 1) costituita da pazienti arruolati nella finestra temporale 1998-2002, la seconda (coorte 2) nel periodo 2008-2012, in analogia a quanto effettuato dai ricercatori dell'Istituto Superiore di Sanità nell'ambito del progetto CUORE. Le caratteristiche al baseline dei pazienti arruolati sono riportate nella Tabella III. Si noti come due coorti (1998-2002 e 2008-2012) risultino essere omogenee per sesso ed età.

L'analisi delle variabili studiate permette di

valutare in che modo sia variata la distribuzione dei fattori di rischio all'interno della popolazione nel corso degli anni.

La quota di pazienti obesi o sovrappeso è aumentata negli anni, ed è circa 4 volte superiore nella coorte 2008-2012 rispetto alla coorte 1998-2002. Anche per la popolazione diabetica si è registrato un incremento sostanziale, così come per quella con storia di malattie CV, iperuricemia, depressione e ansietà. Si è ridotta la popolazione ipertesa, sebbene i livelli pressori non siano dissimili tra le due coorti. Per quello che riguarda i dati biomorali, si è rilevata una riduzione dei valori medi di glicemia a riposo e di emoglobina glicata, così come dei livelli di colesterolo totale e di trigliceridemia. È aumentato negli anni il "carico farmacologico", ossia la quota di pazienti in terapia con agenti ipotesivanti e ipolipemizzanti.

Gli eventi CV registrati nella popolazione hanno compreso non solo gli eventi ischemici, ma anche lo scompenso cardiaco e fibrillazione atriale. In tal senso si sono verificati 83349 eventi nella coorte 1998-2002 e 50409 eventi nella popolazione 2008-2012. La tipologia di evento più frequente è stata in ambedue le coorti la fibrillazione atriale (circa il 40% del totale), seguita dagli eventi ischemici (30-35%) e lo scompenso cardiaco (20-22%). Come accennato in precedenza, al fine di valutare l'eventuale impatto oncoprotettivo di alcuni medicinali CV, nelle popolazioni delle due coorti sono stati registrati anche gli eventi oncologici, ovvero tumore del colon (9881 eventi nella coorte 1998-2002 e 5401 eventi nella coorte 2008-2012) e tumore della prostata (7823 eventi coorte 1998-2002 vs 4160 nella coorte 2008-2012).

Tra le variabili oggetto di studio, alcune sembrano essere possibili nuovi predittori indipendenti di rischio CV all'analisi multivariata, tra cui la glicemia a digiuno, l'utilizzo di farmaci antipsicotici e una storia familiare di malattia CV.

Conclusioni

L'analisi e il mining dei Big Data in campo sanitario rappresentano una disciplina nascente che avrà un impatto sempre più profondo nel campo della medicina e della

TABELLA II.

Alcuni esempi di fattori potenzialmente in grado di determinare una riclassificazione del rischio (da Piepoli et al., 2016, mod.)¹².

Stato socio-economico, isolamento sociale o mancanza di supporto sociale
Storia familiare di malattia CV precoce
BMI (<i>body mass index</i>) e obesità centrale
Quantificazione del calcio coronarico mediante Tomografia Computerizzata
Presenza di placche aterosclerotiche all'ultrasonografia carotidea
Indice pressorio caviglia-braccio

TABELLA III.

Caratteristiche al baseline dei pazienti arruolati.

Variabili	Coorte 1 (1998- 2002)		Coorte 2 (2008- 2012)	
	N = 930396	%	N = 1046682	%
<i>Sesso</i>				
Maschi	437293	47,0	499418	47,71
Femmine	493103	53,0	547264	52,29
<i>Età</i>				
Anni (media)	45,48	18,40	46,48	18,70
<i>Comorbilità</i>				
Diabete	23415	2,52	54578	5,21
Durata del diabete (anni)				
≤ 2	13787	58,88	14658	26,86
> 2 - ≤ 5	3859	16,48	14052	25,75
> 5 - ≤ 10	3188	13,62	18326	33,58
> 10 - ≤ 15	969	4,14	4323	7,92
> 15 - ≤ 20	1612	6,88	3219	5,90
Storia familiare di MCV	5570	0,60	77130	7,37
Ipercolesterolemia familiare	73	0,01	1181	0,11
Iperuricemia	7363	0,79	31800	3,04
Depressione	7640	0,82	33212	3,17
Ansia	19722	2,12	92346	8,82
<i>Altre variabili cliniche</i>				
Pressione arteriosa sistolica				
<140 mmHg	6048	33,43	10012	50,76
≥ 140 mmHg	12045	66,57	9713	49,24
Pressione arteriosa diastolica				
< 90 mmHg	12929	71,46	16717	84,75
≥ 90 mmHg	5164	28,54	3008	15,25
Colesterolo totale				
< 240 mg/dL	7356	57,89	14266	77,94
≥ 240 mg/dL	5351	42,11	4037	22,06
Colesterolo totale mg/dl (media)	242,11	40,654	216,27	40,109
Colesterolo HDL mg/dl (media)	52,36	14,228	53,48	14,213
Glicemia a digiuno mg/dl (media)	140,34	49,021	128,25	39,747
HbA _{1c} %(media)	7,76	2,768	7,72	4,325
Trigliceridemia (mg/dL) (media)	204,94	143,314	175,7	159,59
<i>Farmacoterapia</i>				
Antipertensivi	23052	2,48	32064	3,06
Ipolipemizzanti	4263	0,46	12472	1,19
Antipsicotici	1646	0,18	2804	0,27

tutela della salute. I *Real World Data*, analizzati con le più appropriate tecniche statistiche e organizzati in modo tale da rispondere a un preciso quesito stabilito ex-ante, si trasformano in *Real World Evidence* e consentono di ottenere informazioni sulle patologie o sulle terapie nelle reali condizioni di cura. In questo senso, i dati raccolti dai ricercatori di *Health Search* nel setting di Cure Primarie possono rappresentare l'enorme potenziale contributo che la MG può dare nella ricerca di potenziali nuovi fattori di rischio che permettano di migliorare lo screening opportunistico delle patologie CV.

Bibliografia

- 3 Rapporto Osservasalute 2018 - Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane.
- 4 D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-53.
- 5 Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur H J* 2003;24:987-1003.
- 6 Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007;93:172-6.
- 7 Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2007;335:136.
- 8 Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105:310-5.
- 9 Giampaoli S. CUORE: a sustainable cardiovascular disease prevention strategy. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:161-2.
- 10 Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2935-59.
- 11 Krones T, Keller H, Sonnichsen A, et al. Absolute cardiovascular disease risk and shared decision making in primary care: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 2008;6:218-27.
- 12 Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, et al. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (Globorisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:339-55.
- 13 Donfrancesco C, Palmieri L, Cooney MT, et al. Italian cardiovascular mortality charts of the CUORE project: are they comparable with the SCORE charts? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:403-9.
- 14 Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 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 & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-81.
- 15 Sundstrom J, Arima H, Woodward M, et al.; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2014;384:591-8.
- 16 Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 3. Effects in patients at different levels of cardiovascular risk - overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;32:2305-14.
- 17 Board JBS. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart* 2014;100(Suppl 2):ii1-ii67.
- 18 Giampaoli S, Vannucchi S. Gruppo di ricerca del Progetto CUORE - Epidemiologia e Prevenzione delle Malattie Cerebro e Cardiovascolari e del Gruppo di Ricerca dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare. Il progetto CUORE: analisi preliminari per l'aggiornamento delle carte del rischio e del punteggio individuale. *G Ital Cardiol* 2010;11(5 Suppl 3):20S-24S.