

PROFILO CARDIOMETABOLICO IN UNA COORTE LOMBARDA: LO STUDIO PLIC

Cardio-metabolic profile in a cohort from Lombardy region: the PLIC study

Lorenzo Chiodo¹, Manuela Casula¹, Elena Tragni¹, Andrea Baragetti², Danilo Norata², Alberico L Catapano^{1,2,3}, on behalf of PLIC group (vedi Appendice)

1. Centro di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

2. Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi, Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo (MI)

3. IRCCS MultiMedica, Sesto S. Giovanni (MI), Italia

Keywords

Longitudinal study
Cardio-metabolic risk factors
Metabolic syndrome
Intima-media thickness
SCORE risk

Abstract

Objective. Aim of this study was to describe the profile of the cardio-metabolic risk factors in a cohort of adult subjects, with a particular focus on metabolic syndrome (MetS) and its determinants, and the intima-media thickness (IMT) of the carotid artery as subclinical marker of cardiovascular disease.

Methods. PLIC (studio sulla Progressione delle Lesioni Intimali Carotidee) study is a single-centre, observational, cross-sectional and longitudinal study of subjects enrolled on a voluntary basis in 1998-2000 and followed-up for 11 years on average. These analyses were performed on subjects who completed the four visits scheduled until now. In each visit, data about personal and familial pathological history, lifestyle habits, clinical parameters, drug therapies, and lipid and glycaemic profiles were collected. The prevalence of MetS was defined according to the harmonized definition by IDF, NHLBI, AHA, ATP-III. A B-mode ultrasound of the common carotid was performed to measure the mean IMT and to detect the possible presence of atheromatous lesions. The global cardiovascular risk (GCVR) was also calculated using the SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) algorithm.

Results. The sample included 1445 patients, of whom 21.6% suffered from MetS at baseline. This prevalence increased during the study, reaching 25.2% at visit 4. In each visit, the most prevalent determinant was blood pressure higher than the cut-off (95.5% of MetS patients at baseline; 69.3% of the total sample). Prevalence of patients with glucose values higher than the cut-off increased during the study, from 18.8% at baseline to 30.6% at visit 4; the same trend was observed for waist circumference, while the prevalence of determinants related to HDL-c and triglycerides decreased during the visits. At baseline, 72.2% of the sample had IMT values less than 0.9 mm, 5.7% had IMT values between 0.9 and 1.3 mm ("thickening"), and an atheromatous lesion was detected in 22.4% of the sample (as focal plaque and/or IMT values ≥ 1.3 mm). However, only half of the subjects with IMT values < 0.9 mm at visit 1 still had IMT < 0.9 mm at visit 4, while about 40% progressed to plaque. The RCVG (mean \pm SD) in the total sample at baseline was $2.00\% \pm 2.20\%$, increasing in time ($2.53\% \pm 1.90\%$ in visit 4).

Conclusion. These analyses provide a detailed description of the prevalence of cardiovascular risk factors, adding evidence to the epidemiological data published so far. Further investigations are needed to quantify the role of cardio-metabolic risk factors in defining cardiovascular risk and to confirm their usefulness in stratifying patients at intermediate risk, in order to delineate personalized therapeutic strategies.

Introduzione

Negli ultimi decenni, i progressi in campo farmacologico e interventistico, nonché il cambiamento degli stili di vita, hanno determinato una progressiva riduzione della mortalità cardiovascolare nella popolazione occidentale [1, 2]. Se da un lato la situazione è migliorata per ciò che riguarda il fumo, l'ipertensione e l'ipercolesterolemia, dall'altro si assiste a un incremento dei cosiddetti fattori di "rischio cardiometaboli-

co”, rappresentati da obesità e alterato controllo glicemico, condizioni ritenute strettamente interdipendenti. Ad esse si associa un cluster di fattori di rischio quali la dislipidemia aterogena, l’ipertensione essenziale, l’incremento di alcuni marker d’inflammatione come proteina C-reattiva e citochine pro-infiammatorie, la disfunzione endoteliale e un aumentato rischio trombotico.

Esistono pareri discordanti riguardo l’efficienza del coinvolgimento di tali fattori nel calcolo del rischio cardiovascolare assoluto e il loro contributo aggiuntivo rispetto ai fattori di rischio classici; tuttavia evidenze sperimentali dimostrano come possano guidare, per esempio, la determinazione di un trattamento farmacologico appropriato in soggetti con un quadro clinico poco chiaro o nella ulteriore stratificazione (e prioritizzazione) dei soggetti con un livello di rischio intermedio [3]. È però evidente la loro associazione con un aumento del rischio di eventi cardiovascolari. Diversi studi prospettici hanno ad esempio associato la sindrome metabolica (SM) a un aumento della mortalità totale e cardiovascolare [4]. In una metanalisi del 2007 [5] su 37 studi longitudinali, per un totale di 172.573 soggetti, il rischio di morte ed eventi CV nei soggetti con SM rispetto a quelli senza SM era dell’80% più alto.

Negli studi che hanno indagato il ruolo dell’ispessimento della tonaca media-intima (IMT) dell’arteria carotide come marcatore subclinico del rischio di patologie cardiovascolari è stato osservato che la progressione dell’IMT correla in maniera molto stretta con l’aumento dei valori pressori arteriosi, ma anche con altri fattori di rischio quali l’età, il sesso, l’abitudine al fumo, la dislipidemia, il diabete, l’obesità [6]. L’IMT di altri distretti arteriosi, oltre che quello carotideo, ha mostrato ulteriore valore clinico e prognostico per il rischio di aterosclerosi [7]. In particolare l’IMT risulta essere significativamente associato con il rischio d’infarto miocardico acuto, ictus, morte improvvisa o la combinazione di questi. Nello studio *Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor* è stato osservato un incremento dell’11% del rischio di infarto del miocardio per ogni aumento di 0,1 mm dell’IMT [8]. Nello studio CHS (*Cardiovascular Health Study*) si è visto che lo spessore dell’IMT a livello della carotide interna rappresenta un fattore predittivo di cardiopatia ischemica o di malattia aterosclerotica in soggetti apparentemente sani con età superiore a 65 anni [9].

In questo contesto è stato disegnato lo studio PLIC (Progressione delle Lesioni Intimali Carotidee), nell’ambito di un progetto collaborativo tra il Centro di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP) del Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari dell’Università degli Studi di Milano e il Centro per l’Aterosclerosi dell’ospedale Bassini di Cinisello Balsamo (MI), nato nel 1998 con l’obiettivo originale di valutare trasversalmente e prospetticamente la prevalenza e l’evoluzione del fenomeno aterosclerotico carotideo e la progressione dell’ispessimento della tonaca media-intima in un campione di soggetti adulti della popolazione italiana in funzione della presenza di fattori di rischio cardiovascolari e cardiometabolici e della concomitante presenza o meno di trattamenti farmacologici. Lo studio PLIC ha consentito di raccogliere nel tempo un numero considerevole di dati basali e longitudinali, che possono essere sfruttati per approfondire l’epidemiologia dei fattori di rischio sopra descritti.

Scopo del presente lavoro era di descrivere il profilo dei fattori di rischio classici e di nuovi fattori di rischio cardiometabolico in una sottopopolazione dello studio PLIC comprendente i soggetti che hanno svolto tutte le quattro visite fino ad ora condotte, illustrando i principali risultati ottenuti sia nella fase trasversale che longitudinale, focalizzando in particolare l’attenzione sulla sindrome metabolica e sui suoi determinanti, e sui fattori di rischio cardiovascolare classici, quali pressione arteriosa, livelli lipidici e glicemia.

Metodi

Disegno dello studio

Lo studio PLIC è uno studio osservazionale monocentrico, di coorte prospettico, condotto presso l’ospedale Edoardo Bassini di Cinisello Balsamo (MI). Lo studio è stato svolto in accordo al protocollo, ai principi contenuti nella Dichiarazione di Helsinki (ultima revisione, ottobre 2008), alle norme di Buona Pratica Clinica (ICH GCP), alle leggi di protezione dei dati (D.L. 196 del 30.06.2003 e successive modifiche ed integrazioni) e alle altre regolamentazioni applicabili.

Popolazione in studio

È stata condotta una campagna di reclutamento tramite i Medici di Medicina Generale (Associazione Medici Nord ed Associazione Medica Ippocrate) e le Farmacie dell'Area (in accordo con l'Ordine dei Farmacisti di Milano e Lodi) per arruolare su base volontaristica soggetti residenti nel bacino di utenza dell'ospedale. I criteri di inclusione prevedevano l'arruolamento di soggetti di entrambi i sessi, con età compresa tra 18 e 75 anni, che dessero il loro consenso informato. Sono stati esclusi i soggetti affetti da malattie o condizioni che, a giudizio del Medico, potessero precludere una regolare partecipazione allo studio (quali ad esempio, difficoltà gravi di deambulazione, disturbi psichici, ecc.).

Raccolta dei dati

Sono stati analizzati i dati derivanti dalle seguenti procedure, a cui sono stati sottoposti i soggetti PLIC in 4 visite successive (tra il 1998 e il 2014):

- rilevamento dei dati anagrafici e relativi allo stile di vita (fumo, attività fisica e assunzione di alcolici);
- anamnesi patologica dettagliata riguardante le malattie vascolari (eventi coronarici, cerebrovascolari e vascolari periferici) e la diagnosi di ipertensione o di diabete presenti nella storia clinica del soggetto e dei familiari di primo e secondo grado (eventi cardiovascolari precoci, dislipidemie, ipertensione e diabete);
- anamnesi farmacologica (terapie croniche e farmaci al bisogno) e dietetica;
- misurazione di alcuni parametri vitali e antropometrici, quali la pressione arteriosa brachiale (valutata a riposo in tre misurazioni successive, sul soggetto seduto, con un apparecchio a colonna di mercurio sul braccio destro), la frequenza cardiaca, l'altezza, il peso corporeo;
- esame obiettivo generale di cute, mucose, tiroide, apparati cardiovascolare e respiratorio, addome ed arti inferiori, valutando la presenza dei polsi arteriosi carotidei e tibiali e l'eventuale presenza di arco corneale e di deficit neurologici;
- prelievo di sangue per la determinazione di alcuni parametri biochimici nel plasma, tra cui i livelli di colesterolo totale (CT), colesterolo HDL (c-HDL), trigliceridi (TG) e glucosio; i prelievi venivano effettuati alla mattina a digiuno; il colesterolo LDL (c-LDL) è stato calcolato secondo la formula di Friedewald;
- ecografia B-mode delle carotidi comuni per misurare lo spessore medio del complesso intima-media e per rilevare l'eventuale presenza di lesioni ateromasiche; la valutazione è stata condotta a livello dell'arteria carotide comune (1 cm dall'inizio della sezione del bulbo) al fine di misurare lo spessore medio-intimale carotideo. Il protocollo di analisi ha previsto inoltre l'indagine bilaterale dei tratti più craniali (ovvero sezione del bulbo carotideo, della biforcazione e dei rami interno ed esterno) in proiezione longitudinale e trasversale al fine di valutare la presenza di lesioni aterosclerotiche.

Elaborazione dei dati

Per la determinazione della SM, sono stati applicati i criteri diagnostici derivati dall'armonizzazione effettuata da *International Diabetes Federation* (IDF), *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI), *American Heart Association* (AHA), *World Heart Federation* (WHF), *International Atherosclerosis Society* (IAS) e *International Association for the Study of Obesity* (IASO) [10] dei precedenti criteri proposti da IDF [11], *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel* (ATP-III) [12], NHLBI e AHA [13]. Può essere posta diagnosi di SM quando sono contemporaneamente presenti nell'individuo almeno 3 dei seguenti determinanti con i relativi cut-off:

- pressione arteriosa $\geq 130/85$ mm/Hg o trattamento antipertensivo;
- circonferenza vita ≥ 102 cm (uomini) o ≥ 88 cm (donne);
- trigliceridi totali ≥ 150 mg/dL o trattamento con fibrati;
- c-HDL < 40 mg/dL (uomini) o < 50 mg/dL (donne);
- glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dL o trattamento ipoglicemizzante.

Per quanto riguarda la valutazione dell'IMT misurato, secondo quanto riportato dalle linee guida della *American Society of Echocardiography* (ASE) [14] per la popolazione caucasica europea, si può parlare di ispessimento della tonaca intima-media carotidea

per valori di IMT medio compresi tra 0,9 mm e 1,3 mm nel tratto comune. La presenza di un ispessimento focale e/o valori di IMT medio superiori a 1,3 mm (risoluzione longitudinale, angolo laterale o mediale) lungo tutti i tratti investigati definiscono la presenza di una placca in asse carotideo.

Infine è stato effettuato il calcolo del rischio cardiovascolare globale (RCVG), espresso come probabilità percentuale di incorrere in eventi cardiovascolari fatali nei successivi 10 anni, utilizzando l'algoritmo SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation*) [15] e considerando i coefficienti per i Paesi a basso rischio (tra cui rientra l'Italia). Lo SCORE tiene conto dei seguenti parametri: sesso, età (35-65 anni), fumo di sigaretta, pressione arteriosa sistolica, colesterolo totale. Il dato relativo all'età di soggetti <35 anni o >65 anni è stato "proiettato" al cut off d'età più vicino (35 e 65 anni appunto). Sono stati esclusi dal calcolo dell'RCVG tutti i soggetti in prevenzione secondaria (PS, definita dalla presenza di almeno una patologia cardio-cerebrovascolare o vascolare periferica) e/o diabetici (indicati dalla presenza di una terapia ipoglicemizzante).

Per la definizione degli obiettivi terapeutici relativi ai trattamenti antipertensivi, ipoglicemizzanti e ipolipemizzanti, sono state prese in considerazione le linee guida ESH/ESC per la diagnosi ed il trattamento dell'ipertensione arteriosa [16], le linee guida IDF per il trattamento del diabete (2014) [17] e le linee guida ESC/EAS per il trattamento delle dislipidemie [18] rispettivamente. In particolare, secondo quanto riportato dalle linee guida per il trattamento dell'ipertensione, un soggetto è definito a target se presenta valori pressori inferiori a 140/90 mm Hg. Per quanto riguarda il diabete, l'obiettivo è fissato a livelli di glucosio plasmatico a digiuno inferiori a 126 mg/dL. Infine, per il trattamento delle dislipidemie, le linee guida europee indicano obiettivi specifici in funzione della classe di rischio cardiovascolare: per coloro che sono considerati a rischio elevato, il target è raggiunto per valori di c-LDL inferiore a 70 mg/dL; per i soggetti ad alto rischio il target è fissato a valori di c-LDL inferiori a 100 mg/dL; infine, per coloro che sono a moderato/basso rischio, il target è definito da valori di c-LDL inferiori a 115 mg/dL.

Analisi statistica

Sono state condotte analisi di tipo descrittivo, esprimendo le variabili categoriali come frequenze e quelle quantitative come media (\pm DS) o mediana (intervallo interquartile), rispettivamente in caso di variabile quantitativa con distribuzione normale o non normale. Le differenze tra gruppi (sesso, classi d'età, ecc.) sono state analizzate utilizzando il test t di Student o l'analisi della varianza per le variabili continue a distribuzione normale, mentre per le variabili continue a distribuzione non normale o per le variabili categoriali sono stati applicati opportuni test non parametrici.

È stato utilizzato il software IBM SPSS Statistics, v. 22.

Risultati

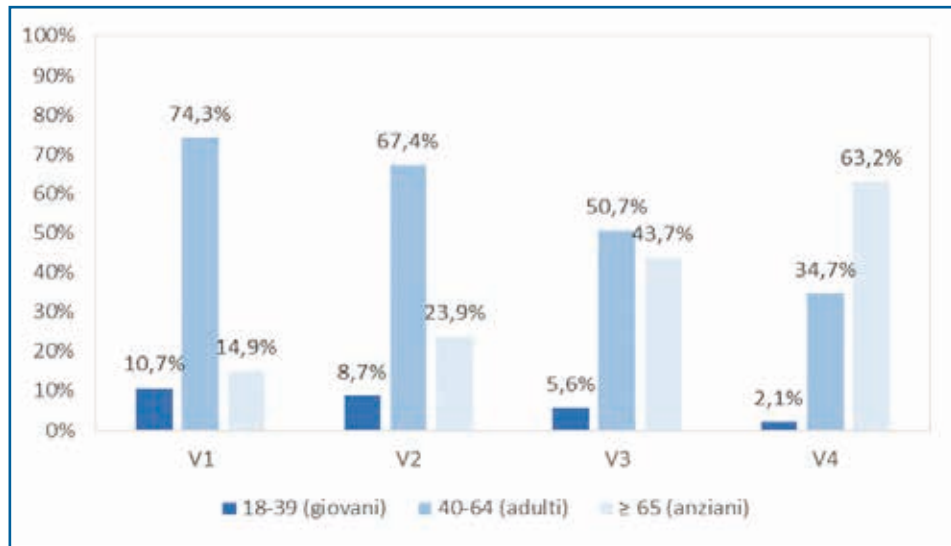
I soggetti che avevano effettuato tutte e quattro le visite previste (in media, $11,2 \pm 0,7$ anni complessivi di follow-up; in particolare, la differenza tra la visita 2 e la visita 1 era di $2,1 \pm 0,3$ anni, tra la visita 3 e la visita 2 era di $4,0 \pm 0,8$ anni, e tra la visita 4 e la visita 3 era di $4,9 \pm 0,3$ anni) erano 1445. Il campione era costituito dal 59% di donne; l'età media \pm DS era di $54,6 \pm 10,8$ anni in visita 1 (V1), con il 10,7% costituito da giovani (18-39 anni) e il 14,9% da anziani (≥ 65 anni) e di $65,8 \pm 10,8$ anni in V4 (2,1% giovani e 63,2% anziani) (**Figura 1**).

Fattori di rischio classici - Valori pressori

Al basale, la pressione arteriosa presentava valori medi di $132,5 \pm 17$ mm Hg per la sistolica (PAS) e di $82,7 \pm 9,1$ mm Hg per la diastolica (PAD) (**Figura 2**), con una frequenza cardiaca media di $72,3 \pm 8,7$. Nelle femmine la PAS/PAD risultava significativamente più bassa ($130,5 \pm 17,6/81,6 \pm 9,3$ mm Hg F vs $135,4 \pm 15,9/84,4 \pm 8,6$ mm Hg M; $p < 0,0001$), mentre la frequenza era maggiore ($72,8 \pm 8,7$ bpm F vs $71,6 \pm 8,6$ bpm M; $p = 0,019$). Il 26,6% dei pazienti assumeva antipertensivi in V1, senza differenze statisticamente significative tra i due sessi e con un notevole incremento con l'età (da 3,2% nei giovani a 48,1% negli anziani; $p < 0,0001$). Tra i pazienti che assumevano antipertensivi in V1, il 71,2% presentava familiarità per ipertensione e la prevalenza

Figura 1

Andamento di soggetti appartenenti alle varie fasce d'età ai diversi tempi dello studio.



era maggiore nelle femmine rispetto ai maschi (75,5% F vs 64,5% M). Nel corso dello studio si è verificato un aumento della percentuale di soggetti trattati (48,5% in V4; +20,2 punti percentuali F vs +24,3 punti percentuali M) parallelamente a una diminuzione dei valori pressori ($p < 0,0001$). In V1, il 40,9% dei soggetti non trattati con antipertensivi e il 64,2% dei soggetti trattati presentava valori di PAS/PAD al di sopra del target, ma il quadro risultava migliorato in V4, con percentuali rispettivamente del 27,5% e del 38,5%.

Figura 2

Andamento dei valori medi di pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD), della prevalenza di soggetti trattati con antipertensivi e del raggiungimento degli obiettivi terapeutici.

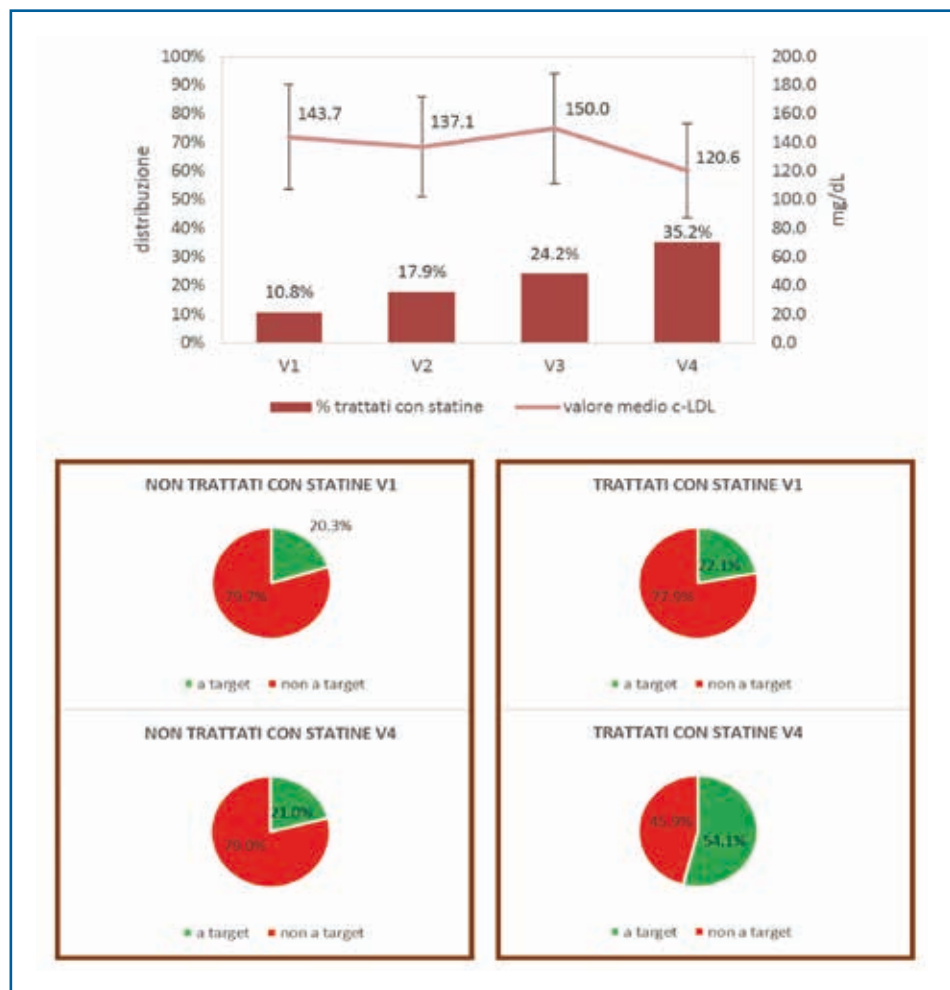


Fattori di rischio classici - Livelli di c-LDL

Il livello medio di c-LDL al basale era di $143,7 \pm 36,5$ mg/dL, con valori comparabili tra i due sessi e con valori più alti all'aumentare dell'età ($131,9 \pm 38$ mg/dL nei giovani vs $147,2 \pm 36,8$ mg/dL negli anziani; $p < 0,0001$) (**Figura 3**). In V1, l'11% del campione era in trattamento con statine, percentuale non statisticamente differente tra uomini e donne ma in crescendo all'aumentare dell'età (da 0,6% nei giovani a 22,7% negli anziani; $p < 0,0001$). Il 73,6% dei soggetti che assumevano statine in V1 presentava familiarità per ipercolesterolemia. La percentuale dei trattati raggiungeva il 35,4% in V4 con un incremento più netto per gli uomini (F +21,8 punti percentuali vs M +28,0 punti percentuali), parallelamente a una riduzione dei livelli medi di c-LDL (in V4 $120,6 \pm 32,74$ mg/dL; $p < 0,0001$). In V1, il 79,7% dei soggetti che non assumevano statine presentava livelli di c-LDL superiori ai rispettivi target, configurandosi come pazienti eleggibili per il trattamento ipolipemizzante. Nel corso delle visite si è osservata una riduzione di questa percentuale, fino al 27,5% in V4. D'altra parte, il 77,9% dei trattati con statine mostra valori di c-LDL non a target, anche in questo caso in riduzione nel tempo (45,9% in V4).

Figura 3

Andamento dei valori medi di colesterolo LDL, della prevalenza di soggetti trattati con statine e del raggiungimento degli obiettivi terapeutici.



Fattori di rischio classici - Livelli di glucosio

Il valore medio di glucosio a digiuno (**Figura 4**) in V1 era di $90,9 (\pm 14,8)$ mg/dL, con una differenza significativa tra i due sessi ($87,8 \pm 12,8$ mg/dL F vs $95,5 \pm 16,2$ mg/dL M; $p < 0,0001$) e tra classi di età (da $85,7 \pm 11,2$ mg/dL nei giovani a $95,6 \pm 19,2$ mg/dL negli anziani; $p < 0,0001$). In V1, l'1,3% del campione era in trattamento con una terapia antidiabetica, con una prevalenza comparabile tra i due sessi e in aumento al crescere dell'età (1,0% negli adulti e 3,7% negli anziani). Tra questi soggetti, il

Figura 4
 Andamento dei valori medi di colesterolo LDL, della prevalenza di soggetti trattati con statine e del raggiungimento degli obiettivi terapeutici.

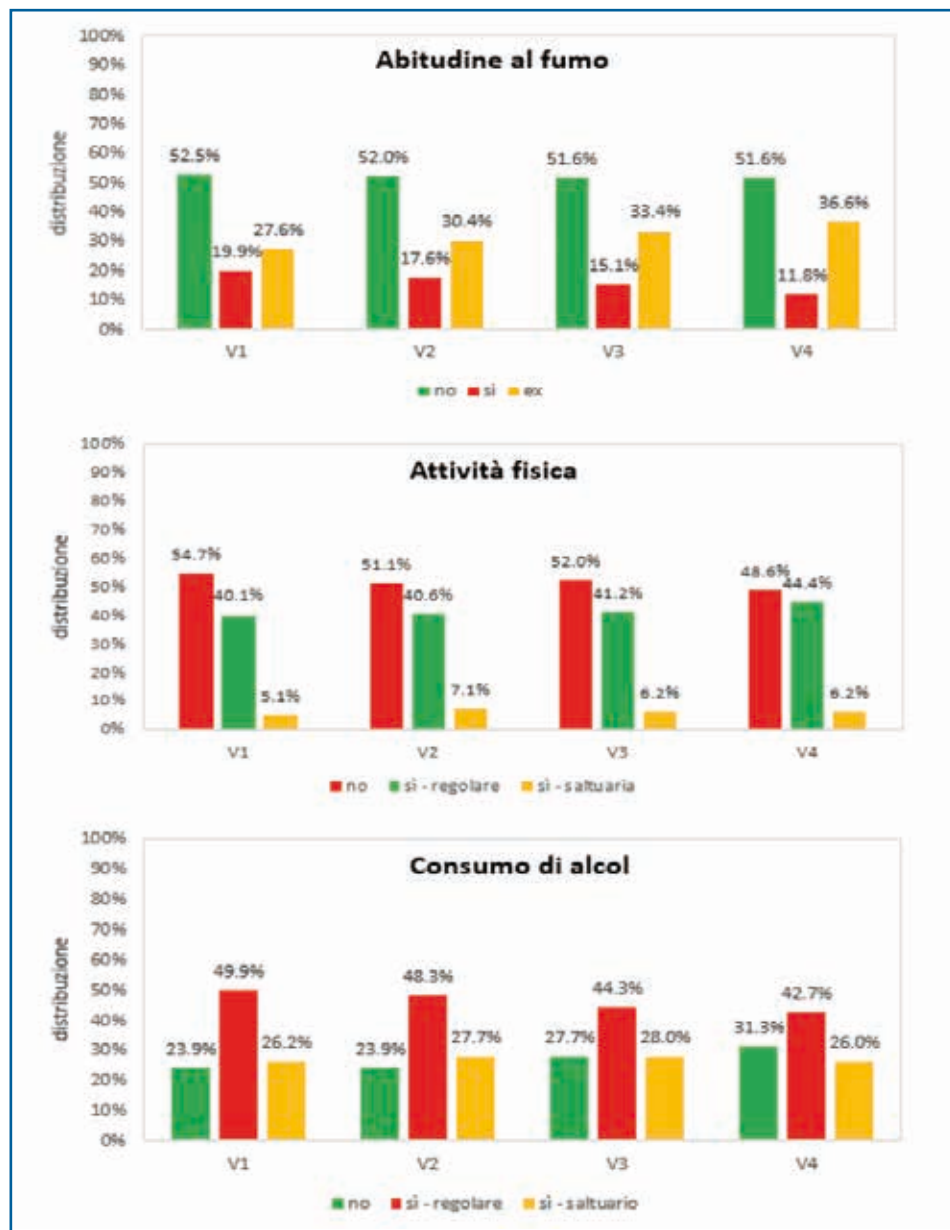


38,9% riportava familiarità per la patologia diabetica. Nel corso dello studio la percentuale di soggetti trattati è aumentata, fino a raggiungere il 7,4% in V4, con un incremento superiore negli uomini (4,5 punti percentuali F vs +8,2 punti percentuali M). Per quanto riguarda il valore medio di glicemia a digiuno, esso rimaneva praticamente identico nelle prime due visite, aumentando in visita 3 per poi ridursi notevolmente nell'ultima visita ($p < 0,0001$), in concomitanza con l'aumentato utilizzo di terapia ipoglicemizzante. Nel complesso, la percentuale di soggetti non trattati con terapia antidiabetica, ma con livelli di glucosio superiori al cut off definito per una diagnosi di DM2 (≥ 126 mg/dL) era del 2,3% in V1 e non mostrava rilevanti variazioni nel tempo. Al contrario, la prevalenza di soggetti trattati, ma con glicemia non controllata, passava dal 78,9% in V1 al 52,3% in V4.

Fattori di rischio classici - Stile di vita

Per quanto riguarda le caratteristiche relative allo stile di vita, in V1 il 52,5% dei soggetti non fumava e il 27,6% era un ex fumatore (**Figura 5**). Tra i fumatori, circa la metà fumava fino a 10 sigarette al giorno, mentre un fumatore su 10 ha riferito di fumare oltre 20 sigarette al giorno. Stratificando per sesso, si osserva una prevalenza maggiore di fumatori tra gli uomini rispetto alle donne (17,0% F vs 24,1% M; $p < 0,0001$). Tale percentuale diminuiva con l'età: dal 25,8% tra i soggetti giovani all'8,8% tra gli anziani. Nel corso delle visite si è osservato una graduale diminuzione dell'abitudine al fumo: tra la prima e l'ultima visita vi è una riduzione di 8 punti percentuali nella prevalenza di fumatori (19,9% in V1 vs 11,8% in V4), con un aumento di 9 punti percentuali nella prevalenza di ex fumatori (27,6% in V1 vs 36,6% in V4; $p < 0,0001$). Tra chi si dichiarava fumatore in V1, il 53,5% rimaneva fumatore fino alla V4, mentre

Figura 5
Andamento temporale dell'abitudine al fumo, dell'attività fisica e del consumo di alcol.



il 46,5% smetteva di fumare nel corso del periodo in studio; tra chi non fumava al basale, solo lo 0,5% è diventato fumatore.

In V1, il 40,1% del campione svolgeva un'attività fisica extra-lavorativa regolare, in particolare il 42,9% delle donne e il 36,1% degli uomini ($p=0,801$). D'altra parte, il 54,7% non svolgeva alcuna attività fisica (il 54,1% tra le donne e il 55,7% tra gli uomini). L'inattività fisica era più frequente tra i soggetti anziani (50,3% nei giovani vs 63,4% negli anziani; $p<0,0001$). Il trend temporale mostra un miglioramento, con una diminuzione della prevalenza di soggetti sedentari a favore di un incremento nell'attività fisica regolare (rispettivamente, un incremento di 5 punti percentuali; $p<0,0001$).

In relazione all'assunzione di alcolici (bicchieri di vino/birra, bicchierini di superalcolici), il 26,3% beveva saltuariamente mentre il 49,7% assumeva bevande alcoliche in modo regolare. L'assunzione regolare di alcolici (intesa come assunzione quotidiana di vino/birra/superalcolici) era nettamente più prevalente tra gli uomini rispetto alle donne (38,5% F vs 65,9% M in visita 1; $p<0,0001$), mentre l'assunzione saltuaria era più prevalente nelle donne (28,1% F vs 23,8% M). Solamente il 10,3% degli uomini

non assumeva alcolici in V1 rispetto al 33,4% delle donne. Il consumo regolare era più frequente tra i soggetti ultrasessantacinquenni (63,4%) rispetto agli adulti (49,4%) e ai giovani (32,9%; $p=0,033$). Nel periodo di studio si osserva una situazione pressoché invariata, se non per un lieve decremento della percentuale di consumatori regolari ($p<0,0001$).

Rischio cardiovascolare globale

Il RCVG \pm DS nel campione totale in V1 era 2,00% \pm 2,20%, con una netta e significativa differenza tra i due generi (1,28% \pm 1,31% F vs 3,06% \pm 2,74% M; $p<0,0001$) e un andamento crescente all'aumentare dell'età (da 0,11% \pm 0,14% nei giovani, a 1,82% \pm 1,92% negli adulti e 4,30% \pm 2,51% negli anziani; $p<0,0001$). Questi valori mostravano un trend temporale di aumento, fino a raggiungere in V4 un RCVG di 2,53% \pm 1,90% (1,83% \pm 1,30% F vs 3,54% \pm 2,15% M; $p<0,0001$) (**Tabella 1**).

La stratificazione per classi di rischio evidenziava in V1 la prevalenza più alta per il gruppo di soggetti con RCVG <1% (40,4%), con differenze significative per il sesso (54,5% F vs 24,5 M; $p<0,0001$), mentre in V4 erano maggiormente rappresentate la classe di soggetti con RCGV tra 1 e 2 (21,8%) e soprattutto quella di soggetti "ad alto rischio" (SCORE >5% e/o DM2 [definito dal trattamento farmacologico] e/o in PS): questa percentuale passava dal 15,2% in V1 al 34,9% in V4, nelle donne dal 8,0% in V1 al 27,2% in V4 e negli uomini dal 25,5% in V1 al 45,9% in V4.

Tabella 1 Distribuzione in classi di rischio cardiovascolare globale nel campione totale.

CLASSI DI RISCHIO	V1		V2		V3		V4	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
<1,0%	584	40,4%	531	36,7%	317	21,9%	232	16,1%
1,0%-1,9%	273	18,9%	303	21,0%	274	19,0%	315	21,8%
2,0%-2,9%	194	13,4%	205	14,2%	173	12,0%	208	14,4%
3,0%-4,9%	175	12,1%	162	11,2%	219	15,2%	186	12,9%
\geq 5,0% e/o DM2 e/o PS	219	15,2%	244	16,9%	462	32,0%	504	34,9%

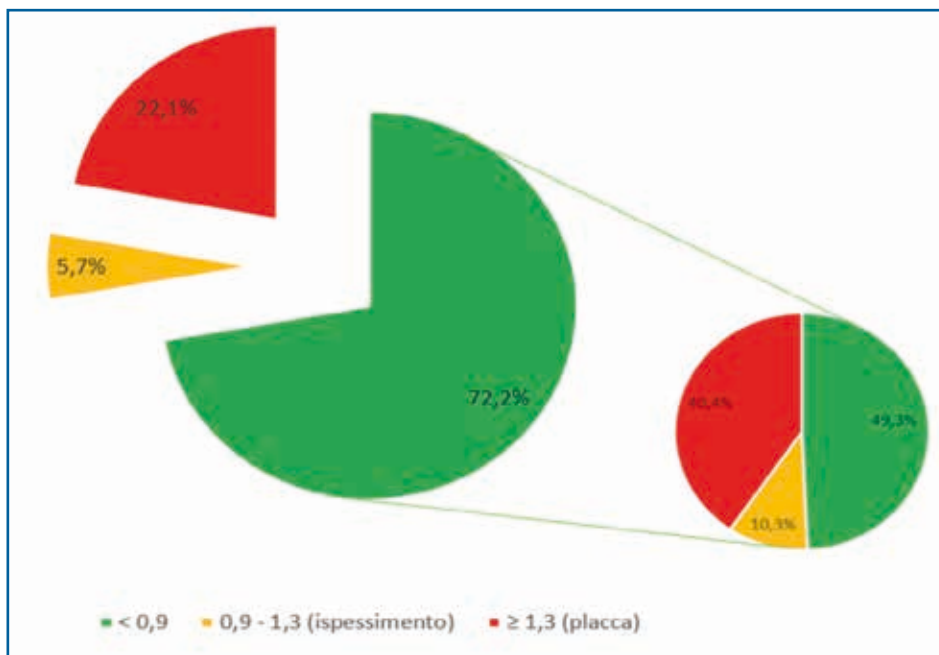
DM2 diabete mellito; PS prevenzione secondaria.

Spessore medio-intimale carotideo

In V1, il 72,2% del campione presentava valori di IMT inferiori a 0,9 mm, il 5,7% valori di IMT compresi tra 0,9 e 1,3 mm (definiti come ispessimento) e nel 22,4% del campione era stata indicata la presenza di lesione ateromatosa (focale e/o per valori di IMT medi superiori a 1,3 mm) (**Figura 6**). Stratificando per genere la prevalenza di soggetti con IMT ispessito era significativamente maggiore negli uomini rispetto alle donne (4,2% F vs 7,8% M; $p<0,0001$) e notevolmente differente per fasce d'età (da 6,0% negli adulti a 8,3% negli anziani; $p<0,0001$). Lo stesso pattern per genere ed età è stato riscontrato per la presenza di una placca ateromasica a livello delle carotidi comuni destre o sinistre o in altri tratti dei tronchi sovraortici (19,9% F vs 25,3% M; $p<0,0001$; da 7,1% nei giovani, a 21,5% negli adulti, a 36,1% negli anziani; $p<0,0001$). In V4, era evidente una riduzione di quasi la metà della percentuale di soggetti con valori di IMT inferiori a 0,9 mm (39,1%) a scapito di un incremento della prevalenza di soggetti con una placca (52,2%), incremento più evidente negli uomini (+35 punti percentuali) rispetto alle donne (+26 punti percentuali). Di tutto il campione studiato, solamente nel 49,3% dei soggetti si rivelavano valori di IMT al di sotto di 0,9 mm in entrambe le visite (V1 e V4), mentre nel 10,3% dei soggetti si osservava una progressione di valori superiori a 0,9 mm (utili per la definizione di ispessimento) e il 40,4% a placca. Inoltre, tra i soggetti con ispessimento in V1, il 78,0% progrediva a placca. Tra gli uomini, un IMT normale in V1 diventava placca nel 47,3% dei casi; tra le donne, questo avveniva nel 36,2% dei casi.

Figura 6

Distribuzione per classi di IMT nel campione totale in V1 e progressione in V4 per la classe di soggetti con valori di IMT inferiori a 0,9 mm.



Fattori di rischio cardiometabolico - Obesità

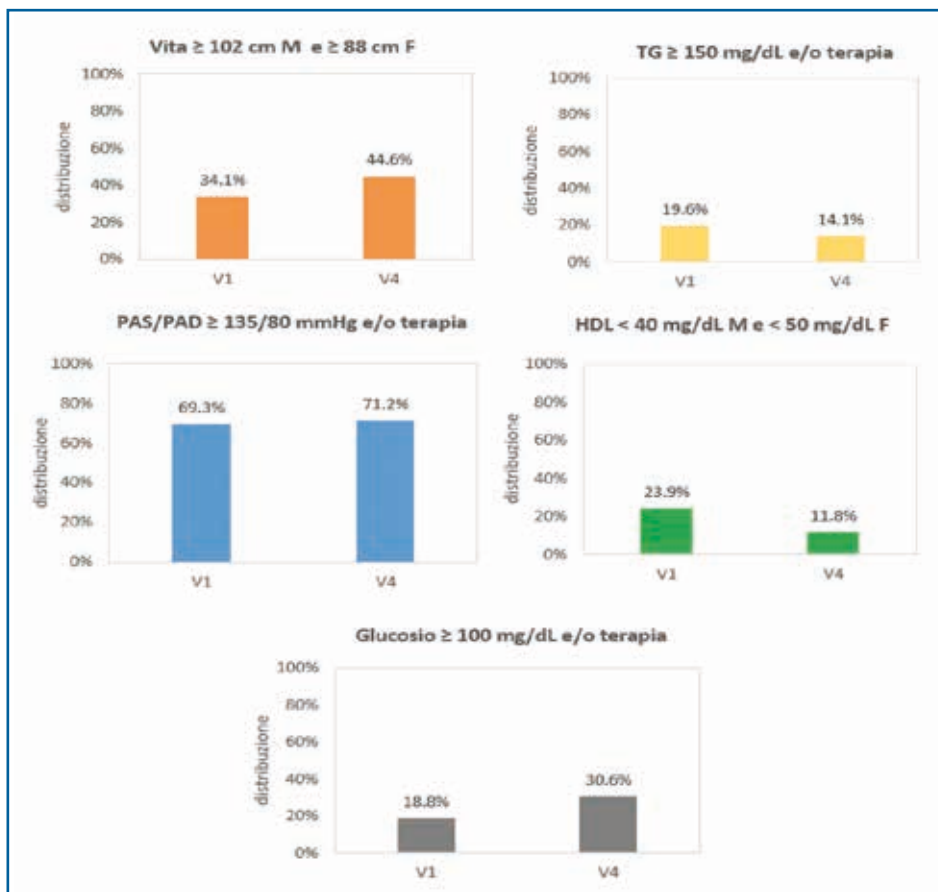
L'indice di massa corporea (*body mass index*, BMI) era $26,5 \pm 4,0$ kg/m² in V1, con un incremento nel tempo fino a $27,1 \pm 4,3$ kg/m² in V4 ($p < 0,0001$). Sulla base dei valori di BMI, il 37,7% del campione era normopeso (BMI $< 25,0$ kg/m²), quasi metà dei soggetti rientrava nella categoria di sovrappeso (BMI $25,0$ - $29,9$ kg/m²) e il 17,6% risultava obeso (BMI $\geq 30,0$ kg/m²). Quest'ultima percentuale era maggiore nelle donne (19,1% F vs 15,6% M; $p = 0,09$) e nei soggetti adulti e anziani (4,5% dei giovani, 18,9% degli adulti e 20,8% degli anziani; $p < 0,0001$). Inoltre era osservabile un incremento della prevalenza dei soggetti obesi nel corso delle visite: si è passati dal 17,6% in V1 al 23,1% in V4, con un aumento più marcato tra le donne (+4,6 punti percentuali M vs +6,0 punti percentuali F).

Basandosi invece sulla circonferenza vita come indicatore di obesità viscerale [19], definizione utilizzata anche come determinante della SM (**Figura 7**), in V1 essa risultava superiore al cut off (M ≥ 102 cm; F ≥ 88 cm) nel 34,1% del campione, con percentuali maggiori tra le donne (40,7% F vs 24,2% M; $p < 0,0001$) e tra gli anziani (9,8% nei giovani vs 43,8% negli anziani; $p < 0,0001$).

Fattori di rischio cardiometabolico - Sindrome metabolica

Analizzando in V1 gli altri determinanti della SM, la percentuale di soggetti con trigliceridi ≥ 150 mg/dL o in trattamento con fibrati era del 19,6%, maggiore tra gli uomini (13,7% F vs 28% M; $p < 0,0001$) e tra ultrasessantacinquenni (da 12,3% nei giovani a 22,7% negli anziani; $p = 0,035$) (**Figura 7**). Il determinante relativo ai valori di pressione arteriosa al di sopra del cut off ($\geq 130/85$ mm Hg e/o assunzione di farmaci antipertensivi) era quello che mostrava la prevalenza più alta (oltre il 60% del campione), anche in questo caso maggiore tra gli uomini (62,7% F vs 78,8% M; $p < 0,0001$) e tra gli anziani (da 36,8% nei giovani a 89,4% negli anziani; $p < 0,0001$). Per il c-HDL (M < 40 mg/dL; F < 50 mg/dL), la prevalenza del relativo determinante interessava il 23,9% del campione, maggiore tra le femmine (25,6% F vs 21,6% M; $p < 0,0001$) e tra i giovani (da 31,6% nei giovani a 20,4% negli anziani; $p = 0,037$). Infine, la prevalenza di soggetti con glicemia ≥ 100 mg/dL e/o assunzione di farmaci ipoglicemizzanti era del 18,8% in V1, maggiori per gli uomini (11,7% F vs 29% M; $p < 0,0001$) e per gli anziani (da 8,4% nei giovani a 28,2% negli anziani; $p < 0,0001$). Nel tempo, si è potuto osservare un aumento consistente della prevalenza dei determinanti relativi alla circonferenza vita (44,6% in V4; +10,5 punti percentuali) e alla

Figura 7
 Andamento temporale della prevalenza dei singoli determinanti di sindrome metabolica.



glicemia (30,6% in V4; +11,8 punti percentuali), mentre per il determinante riguardante la pressione arteriosa si è osservato un incremento più contenuto (71,2% in V4; +1,9 punti percentuali), ed è diminuita la prevalenza dei soggetti oltre i cut off per il colesterolo HDL (11,8% in V4; -12,5 punti percentuali) e trigliceridi (14,1% in V4; -5,5 punti percentuali).

Complessivamente, il 22,4% del campione presentava SM nella prima visita. La prevalenza era significativamente maggiore negli uomini rispetto alle donne (20,2% F vs 25,6% M; $p < 0,001$) e interessava il 30,3% dei soggetti nella classe d'età ≥ 65 anni, mentre in quella compresa tra 40 e 64 anni si manifestava nel 22,6% dei casi ($p < 0,0001$). Considerando l'andamento temporale, vi era un consistente aumento nel tempo, arrivando al 25,3% in V4. Questo trend era evidente per entrambi i sessi, anche se più marcato nelle donne (+4,5 punti percentuali F vs +0,5 punti percentuali M), ma scompariva stratificando il campione per fasce di età (-3,2 punti percentuali negli adulti; -1,0 punti percentuali negli anziani). In ogni visita, il parametro che influiva maggiormente nella determinazione della sindrome metabolica era la pressione arteriosa (valori $\geq 130/85$ e/o terapia antipertensiva), presente in oltre il 90% dei soggetti con diagnosi di SM. Tuttavia, in questi soggetti, si è osservato un aumento consistente della prevalenza di valori di glucosio superiori al cut off (fino al 78% dei pazienti con SM in V4); anche la circonferenza vita mostrava un trend simile.

Discussione

La prevenzione e il trattamento delle malattie cardiovascolari rappresentano uno dei più importanti *challenge*, in termini di salute pubblica, della società attuale a livello mondiale. Oltre alla notevole diffusione di queste malattie nei Paesi industrializzati, con alti tassi di mortalità e morbilità, è evidente un loro allarmante aumento anche nei Paesi in via di sviluppo.

La ricerca ha fornito moltissime indicazioni per mettere a punto strategie di intervento

che coinvolgono modifiche dello stile di vita e terapie farmacologiche. Inoltre l'epidemiologia continua a incrementare il bagaglio di conoscenze riguardo la prevalenza e l'incidenza delle malattie cardiovascolari e dei fattori di rischio ad esse correlate. In aggiunta, il continuo aumento della prevalenza di patologie quali diabete ed obesità, strettamente correlate a condizioni patologiche quali ipertensione e dislipidemie, ha determinato una maggiore attenzione sui cosiddetti fattori di rischio "cardiometabolico", in particolare alterata glicemia a digiuno, sovrappeso/obesità, aumentati valori di pressione arteriosa e di livelli lipidici. Questi fattori possono essere presenti contemporaneamente nell'individuo, contribuendo ad accrescere il rischio CV.

L'obesità è una condizione che sta destando particolare preoccupazione a causa del notevole incremento della sua prevalenza e della sua rilevante associazione con altre patologie, quali il diabete di tipo 2 e le malattie cardiovascolari. In uno studio effettuato in Scozia [20] su oltre 15.000 individui con un follow-up di circa 20 anni, l'obesità definita da BMI >30 kg/m² era associata a un lieve ma significativo aumento del rischio di ospedalizzazione per cardiopatia ischemica, infarto miocardico, ictus e insufficienza cardiaca rispetto al gruppo di soggetti con BMI normale. In uomini di mezza età l'obesità risultava responsabile di 9 morti cardiovascolari in più e di 36 ricoveri in ospedale in più per ogni 100 soggetti nei successivi 20 anni. Nelle donne questi valori erano rispettivamente 7 e 28. Gli studi di coorte *Health Professionals Follow-up Study* (HPFS) e *Nurses' Health Study* [21], che hanno affiancato alla definizione di obesità tramite BMI quella basata sulla circonferenza vita (≥ 102 cm M e ≥ 88 cm F [22]) hanno evidenziato una stretta correlazione tra valori elevati di BMI e di circonferenza vita e aumento del rischio di patologie coronariche (CHD).

Nella coorte PLIC, la prevalenza di obesità stimata sulla base del BMI (19,1% F e 15,6% M) appare in linea con altri dati italiani: il Progetto CUORE 1998-2002 [23], ad esempio, riporta percentuali di soggetti obesi per BMI del 17,5% tra gli uomini e del 22,0% tra le donne. Negli uomini, anche il dato relativo alla valutazione di obesità addominale tramite circonferenza vita è paragonabile (24,2% PLIC vs 22,5% CUORE), mentre la rilevante differenza nella percentuale tra le donne (40,7% PLIC vs 26,6% CUORE) risente probabilmente della diversa stratificazione nelle decadi di età (equamente rappresentate nel CUORE, mentre nel PLIC oltre il 70% delle donne rientra nella fascia 50-70 anni) e dell'impatto della menopausa sulla variazione della circonferenza vita. Va però sottolineato che lo studio PLIC conferma un dato emerso anche nel follow-up dello studio CUORE e evidenziato da altre rilevazioni epidemiologiche: si verifica nel tempo un incremento della percentuale di soggetti affetti da obesità conclamata. Ciò giustifica le preoccupazioni evidenziate da numerosi studi ed associazioni sanitarie internazionali: la prevalenza di soggetti obesi è raddoppiata tra il 1980 e il 2013 a livello globale, passando dal 5% al 11% per la popolazione maschile e dal 8% al 15% per quella femminile [24]. A tale incremento si accompagna un aumento del numero di soggetti ad alto rischio cardiovascolare, calcolato secondo l'algoritmo SCORE: infatti, nei soggetti PLIC, la percentuale di soggetti ad alto rischio cardiovascolare (SCORE $\geq 5\%$ o DM2 o prevenzione secondaria) era del 20,5% tra i soggetti definiti obesi per BMI (e del 19,7% dei soggetti obesi in base alla circonferenza vita), del 16,9% tra i soggetti in sovrappeso e dell'11,1% tra i soggetti normopeso. Inoltre, l'aumento dei numeri relativi all'obesità ha un ruolo determinante nell'incremento della prevalenza di diabete osservato negli ultimi anni [25]. Nello studio PLIC, la prevalenza di soggetti con valori di glicemia al di sopra di 126 mg/dL e/o in trattamento con farmaci antidiabetici aumenta dal 3,6% in V1 al 9,6% in V4. Inoltre, tra i soggetti in sovrappeso od obesi al basale, rispettivamente il 5,3% e il 17,1% sviluppavano diabete nel corso dello studio, rispetto al 2,2% tra i normopeso. Diverse ricerche hanno evidenziato una stretta correlazione tra queste due patologie [26, 27], dato che circa il 60-90% dei soggetti con la patologia diabetica sono o sono stati obesi [28] e che si osserva un aumento del rischio di diabete pari al 4,5%-9% per ogni kg di peso corporeo in più [29].

L'incremento del rischio cardiovascolare osservato nei soggetti obesi e il fatto che i soggetti diabetici siano considerati già ad alto rischio cardiovascolare ha condotto l'attenzione verso i fattori di rischio cardiometabolico. Nella coorte PLIC, la prevalenza di SM aumenta nel tempo, fino ad interessare circa un quarto del campione. Questo

incremento conferma altre indagini longitudinali, come quella della coorte del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) [30], in cui si è osservato un leggero incremento della prevalenza di SM dal 2003 al 2012. Tale incremento è principalmente dovuto al progressivo invecchiamento del campione. Se infatti si considerano specifiche fasce d'età nella coorte PLIC, si può osservare come, ad esempio, la prevalenza di sindrome metabolica nei soggetti 40-50enni in V1 (fine anni '90) e nei 40-50enni in V4 (oltre 10 anni dopo) diminuisca leggermente, dal 13,0% al 11,8%; lo stesso si osserva tra i 50-60enni in V1 (21,7%) e in V4 (17,2%) e tra i 60-70enni in V1 (27,6%) e in V4 (26,1%). A conferma di ciò, la valutazione più recente del progetto CUORE [31] mostra, dal periodo 1998-2002 al periodo 2008-2012, in due popolazioni con la medesima struttura per età, una diminuzione della prevalenza di 6 punti percentuali negli uomini e di 11 punti percentuali nelle donne, suggerendo che l'aumento della conoscenza di questa condizione e dei suoi determinanti, ma soprattutto una maggiore consapevolezza dei rischi ad essi associati sia tra la comunità medica che tra i pazienti, possa aver contribuito al miglioramento del controllo dei fattori di rischio cardiometabolico e al mantenimento di un corretto stile di vita.

Un'altra correlazione oggetto di particolare interesse negli ultimi anni è quella tra la misura dello spessore della parete intima-media a livello delle arterie carotidi e il rischio cardiovascolare [32]. I risultati provenienti da diversi studi epidemiologici mostrano come l'IMT sia correlato a una estensione del processo di aterosclerosi nelle arterie coronariche [33] e ad altri fattori di rischio cardiovascolare [34, 35]. Recentemente, diversi studi hanno valutato l'associazione tra l'IMT della carotide comune e l'incidenza di eventi cardiovascolari, prendendo in considerazione CHD e ictus. Nello studio *Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study* circa 1.250 uomini sani tra 43 e 60 anni seguiti per 3 anni, un incremento dell'IMT di 0,1 mm aumentava dell'11% il rischio di infarto acuto del miocardio [36]. Le stesse evidenze si riscontrano nel *Rotterdam Study* [37], su circa 5.850 soggetti di entrambi i sessi, e nello studio ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) [38] che ha reclutato quasi 13.000 in prevenzione primaria: in entrambi, un aumento dello spessore della parete media-intima della carotide è risultato fortemente correlato a probabile infarto del miocardio, dopo aggiustamento per età e sesso.

Tutti questi studi confermano inoltre la correlazione tra IMT e fattori di rischio tradizionali, come sesso, età, obesità addominale, ipertensione, diabete, elevati livelli di colesterolo, fumo di sigaretta e stile di vita sedentario. Nello studio italiano *Verona Diabetes Study* (VDS) [39] è stato dimostrato come lo spessore della tonaca media-intima della carotide risulti significativamente aumentato in pazienti diabetici rispetto ai non diabetici, anche dopo aggiustamento per possibili confondenti quali sesso, età, BMI, circonferenza vita, dislipidemia, fumo ed ipertensione. Anche per quanto riguarda lo studio PLIC si osserva una tale evidenza. Infatti, al basale, il 31,6% dei soggetti diabetici presentava un IMT superiore a 1,3 mm o placca, rispetto al 22,0% dei soggetti non diabetici. Lo stesso si osservava per i soggetti affetti da sindrome metabolica (25,9% vs 21,0%) e per i pazienti ipertesi (30,4% vs 19,1%).

Le evidenze concordano nel sostenere che un aumentato IMT possa costituire un valido predittore di complicanze di tipo coronarico e cerebrovascolare. Va tuttavia considerato che l'associazione non è lineare, bensì si osserva una maggior pendenza della curva di rischio a valori di IMT più bassi. Inoltre, studi ancor più recenti hanno mostrato risultati contrastanti in merito al valore della valutazione seriale dell'IMT carotideo; infatti se da una parte valutare il tratto a più rapida progressione permette una migliore riclassificazione del rischio cardiovascolare individuale [40], ampie metanalisi hanno rivalutato negativamente il valore prognostico della progressione nel tempo dell'IMT in funzione dei fattori di rischio classici [41]. Pertanto, dalle evidenze emerse da questi studi, le attuali linee guida europee [42] sostengono che la valutazione dell'IMT vada integrata con l'indagine e definizione della placca aterosclerotica, comunemente riconosciuta per valori superiori a 1,3 mm (valutazione ecografica in proiezione longitudinale), al fine di aumentare la sensibilità e nella definizione di danno d'organo extra-cardiaco. Questo potrebbe aiutare ad individuare, tra soggetti valutati dagli algoritmi tradizionali come a rischio cardiovascolare medio-basso, delle priorità di intervento. Una valutazione simile nella coorte PLIC identifica un sottocampione di soggetti con

ispessimento focale e/o valori di IMT medio superiori a 1,3 mm: di questi, oltre la metà non risulterebbe ad alto rischio (SCORE inferiore a 5, assenza di DM2 o storia di eventi cardiovascolari). Ciò significa che una percentuale rilevante dei soggetti non ad alto rischio (1 su 5 in V1 e 2 su 5 in V4) meriterebbe un attento monitoraggio e dovrebbe essere considerata la necessità di un approccio farmacologico.

I risultati presentati vanno considerati nel contesto di alcune possibili limitazioni. Anzitutto, sebbene il protocollo prevedesse di arruolare una coorte non selezionata per patologia, il *setting* (Centro per l'Aterosclerosi specializzato nella gestione di pazienti affetti da dislipidemie) ha probabilmente portato a un parziale *bias* di selezione, in quanto i Medici tendevano ad indirizzare al Centro per lo più pazienti con dislipidemie o alterati livelli lipidici. Inoltre, la perdita di soggetti al follow-up (circa il 30%), caratteristica dei disegni longitudinali, ha reso difficoltoso il recupero delle informazioni per alcuni soggetti. D'altra parte, la validità dei risultati è supportata dalla standardizzazione delle procedure, sia per la raccolta dei dati che per la loro processazione, grazie al training iniziale degli operatori e a un coordinamento esterno indipendente. Infine, ulteriori informazioni potranno derivare dall'utilizzo dei campioni biologici conservati dei soggetti PLIC, che consentiranno eventuali valutazioni, di tipo clinico, biochimico, strumentale o genetico, anche in seguito all'emergere di nuovi marker o fattori di rischio.

In conclusione, la presente analisi dallo studio PLIC offre una descrizione dettagliata della prevalenza di fattori di rischio classici e di fattori di rischio cardiometabolico emergenti, aggiungendosi alle evidenze epidemiologiche finora pubblicate. Sono necessarie ulteriori indagini per quantificare il ruolo di questi ultimi nel definire il rischio cardiovascolare e per confermarne l'utilità nella stratificazione dei pazienti a rischio intermedio, nell'ottica di delineare strategie terapeutiche personalizzate.

Bibliografia

- [1] Unal B, Critchley JA, Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales between 1981 and 2000. *Circulation*. 2004; 109(9): 1101-1107.
- [2] Fox KA, Steg PG, Eagle KA, et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *JAMA*. 2007; 297(17): 1892-1900.
- [3] Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ES, et al. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation*. 2004; 109 (23 Suppl. 1): III15-9.
- [4] Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, et al. San Antonio Heart Study. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation*. 2004; 110(10): 1251-1257.
- [5] Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49(4): 403-414.
- [6] Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. The Role of Carotid Arterial Intima-Media Thickness in Predicting Clinical Coronary Events. *Ann Intern Med*. 1998; 128(4): 262-269.
- [7] Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, et al. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation*. 2002; 106(16): 2055-2060.
- [8] Salonen R, Salonen JT. Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in eastern Finnish men. *J Intern Med*. 1991; 229(3): 225-231.
- [9] Wilson PW, Hoeg JM, D'Agostino RB, et al. Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1997; 337(8): 516-522.
- [10] Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120(16): 1640-1645.
- [11] Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome: a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006; 23(5): 469-480.
- [12] Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004; 110(2): 227-239.
- [13] Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 112(17): 2735-2752.
- [14] Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008; 21(2): 93-111.
- [15] Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003; 24(11): 987-1003.
- [16] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013; 34(28): 2159-2219.

- [17] International Diabetes Federation Guideline Development Group. Global guideline for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 104(1): 1-52.
- [18] Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016; 37(39): 2999-3058.
- [19] National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002; 106(25): 3143-3421.
- [20] Murphy NF, MacIntyre K, Stewart S, et al. Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15,000 middle aged men and women (the Renfrew-Paisley study). *Eur Heart J.* 2006; 27(1): 96-106.
- [21] Flint AJ, Rexrode KM, Hu FB, et al. Body mass index, waist circumference, and risk of coronary heart disease: a prospective study among men and women. *Obes Res Clin Pract.* 2010; 4(3): e171-e181.
- [22] World Health Organisation, author. Controlling the global obesity epidemic. 2003. <http://www.who.int/nut/obs.htm>.
- [23] Giampaoli S, Vanuzzo D. Il Progetto CUORE - Studi Longitudinali. *Ital Heart J.* 2004; 5 (Suppl. 3): 94S-101S.
- [24] World Health Organization. Global status report on non-communicable diseases, 2014.
- [25] Field AE, Coakley EH, Must A, et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med.* 2001; 161(13): 1581-1586.
- [26] Barrett-Connor E. Epidemiology, obesity, and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Epidemiol Rev.* 1989; 11: 172-181.
- [27] Golay A, Guillet-Dauphiné N, Fendel A, et al. The insulin-sparing effect of metformin in insulin-treated diabetic patients. *Diabetes Metab Rev.* 1995; 11 (Suppl. 1): S63-67.
- [28] Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet.* 2005; 365(9467): 1333-1346.
- [29] Ford ES, Williamson DF, Liu S. Weight change and diabetes incidence: findings from a national cohort of US adults. *Am J Epidemiol.* 1997; 146(3): 214-222.
- [30] Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA.* 2014; 311(8): 806-814.
- [31] Giampaoli S, Palmieri L, Donfrancesco C. Cardiovascular health in Italy. Ten-year surveillance of cardiovascular diseases and risk factors: Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey 1998-2012. *Eur J Prev Cardiol.* 2015; 22(Suppl. 2): 9-37.
- [32] Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007; 115(4): 459-467.
- [33] Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986; 74(6): 1399-1406.
- [34] Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis.* 1990; 81(1): 33-40.
- [35] Norata G.D, Raselli S, Grigore L, et al. Leptin:adiponectin ratio is an independent predictor of intima-media thickness of the common carotid artery. *Stroke.* 2007; 38(10): 2844-2846.
- [36] Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation.* 1993; 87(Suppl. 3): 1156-1165.
- [37] Iglesias del Sol A, Bots ML, Grobbee DE, et al. Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction; The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2002; 23(12): 934-940.
- [38] Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol.* 2000; 151(5): 478-487.
- [39] Bonora E, Tessari R, Micciolo R. Intimal-medial thickness of the carotid artery in nondiabetic and NIDDM patients. Relationship with insulin resistance. *Diabetes Care.* 1997; 20(4): 627-631.
- [40] Baldassarre D, Hamsten A, Veglia F, et al. Measurements of carotid intima-media thickness and of interadventitia common carotid diameter improve prediction of cardiovascular events: results of the IMPROVE (Carotid Intima Media Thickness [IMT] and IMT-Progression as Predictors of Vascular Events in a High Risk European Population) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60(16): 1489-1499.
- [41] Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet.* 2012; 379(9831): 2053-2062.
- [42] 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). *Atherosclerosis.* 2016; 252: 207-274.

APPENDICE

PLIC GROUP

Andrea Baragetti², Manuela Casula¹, Alberico L. Catapano^{1, 2, 3}, Lorenzo Chiodo¹, Katia Garlaschelli², Liliana Grigore², Elena Loggia¹, Danilo Norata², Fabio Pellegatta², Laura Redaelli², Cristina Tidone², Alessia Tincani², Elena Tragni¹, Clara Visinoni², MMG area Milano Nord (vedi elenco sottostante)

1. Centro di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, via Balzaretti 9, 20133 Milano, Italia.
2. Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi, Ospedale Bassini, Via Gorki 50, Cinisello Balsamo (MI), Italia.
3. IRCCS MultiMedica, via Milanese 300, 20099 Sesto S. Giovanni (MI), Italia.

Accardo Francesca	Bordoni Paolo	Ciminaghi Renata
Acquati Piergiorgio	Borghetti Fausta	Cipriano Vittorio
Agostoni Roberto	Boria Paola	Clesi Ada
Albanese Luca	Bova Vincenzo	Codazzi Franco
Albini Fabio	Brambilla Antonio	Codazzi Patrizia
Ali Domenico Corrado	Brambilla Donatella	Colajanni Roberto
Andolfo Salvatore	Brambilla Luciano	Collini Pietro Antonio
Andreini Giancarlo	Brambilla Maurizio	Colombo Alessandro
Andreoli Mauro	Brambilla Walter	Colombo Marinella
Angioni Laura	Brignone Claudio	Colombo Nadia
Antonacci Remigio	Brivio Luigi	Colombo Pietro Paolo
Appiani Gianluca	Bruckmajer Daniel	Combinì Pierluigi
Armenio Pietro	Brundusino Giuseppe	Conconi Giorgio
Arrighi Mario	Bruognolo Luca	Corti Fiorenzo
Aversa Luigi	Brutto Maria	Cossutta Elisabetta
Avoledo Vanna	Busnelli Mauro	Cotti Roberto
Badaoui Mohammad	Buzzi Laura	Crimella Adriano
Baldicchi Lorella	Cadozzi Patrizia	Crippa Marco
Balestrini Giorgio	Caleffi Giuliano	Crippa Massimo
Ballabio Luigi	Calienno Sergio	Cumetti Claudio Mari
Ballarati Fernando	Camporeale Laura	Curto Andrea
Bampa Adriano	Canistrà Giuseppe	Cusimano Maria Luisa
Barbanotti Gianluigi	Cannoni Stefano	Cuttin Serafino
Barboni Stefano	Cappellini Alessio	D'Agruma Leonardo
Barzetti Silvano	Carchen Giovanna	D'Ambrosio Gianfranco
Bassi Paolo	Carini Carlo	D'Amelio Letizia
Belloni Cristiana	Carlucci Pietro	D'Amore Giacomo
Belloni Mario	Caruso Giuseppe	Dagrada Andrea
Benni Roberta	Casiraghi Ezio	Dall'Occo Danilo Glauco
Benvenuto Maria Giuseppina	Cassano Marco	De Angelis Gabriella
Bergomi Patrizia	Cassano Stefano	De Maio Mariolina
Berrini Carlo	Cavenago Enrica	De Palo Concetta
Bianchi Mizar	Cavenago Giorgio	De Paoli Franco
Biffi Pierluigi	Cazzaniga Francesco	Deganis Roberto
Billi Laura	Cecchetto Roberta	Del Marco Patrizia
Binaghi Pietro	Celsi Ada Chiara	Del Miglio Roberto
Biraghi Maurizio	Cenci Paolo	Del Sole Maria Antonella
Bogani Vittorio Luigi	Cerri Boccioni Maria Rosa	Dell'Acqua Luca
Bogliolo Francesco	Chemotti Marylin	Dell'Orto Pierangelo
Bologna Marco	Chianese Luigia	Della Vedova Giuseppe
Bonaccorsi Michelangelo	Chicco Marco	Di Bisceglie Luigi
Bondanza Gianmarco	Cicardi Carlo	Di Dio Maria Cristina
Bonini Franco	Cigognini Arnaldo	Di Falco Franca

Di Guglielmo Angelo	Landi Massimo	Monari Mauro
Dominello Salvatore	Lanzoni Maurizio	Monguzzi Alberto
Donati Massimo	Lasorella Giovanni	Montani Maria
Elli Marco	Lazzaroni Maria	Montrasi Patrizia
Epis Oscar	Le Piane Enrico	Moraca Riccardo
Fabbrica Davide Riccardo	Leone Massimo	Morcelli Erio
Fagnani Giorgio	Lerro Silvana	Mortara Antonio
Fallara Liliana	Letizi Ubaldo	Motta Marco
Farina Armando	Levato Gabriella	Mucci Carmine
Farronato Flora	Levi Patrizia	Musso Maria Cristina
Fasci Antonio Mauro	Limonta Alessandro	Nappo Alba
Favalli Enzo	Lisei Elena	Naselli Gianluca
Felippone Aldo	Lo Cicero Pietro	Nasrawi Fuad
Ferrari Antonella	Lombardo Vincenzo	Nava Elio
Ferrari Raffaella	Longoni Mariangela	Negretto Ezio
Ferrario Enzo	Lopriore Florangela	Nicoli Carlo
Ferrario Pieraugusto	Lorenzini Luigi	Nicoli Marco
Ferronato Flora	Lovati Marco	Nicolussi Mario
Ferrua Loredana	Lucà Rosa Marianna	Nocet Fulvio
Fiorentino Lucia Amelia	Luchetta Giovanni Aldo	Nosedà Enrico
Foà Ferruccio	Maccapani Roberto	Notta Piergiuseppe
Focarete Anna Maria	Maccarini Donatella	Nowa Elio
Fognani Giorgio	Maggia Bruno	Ogliari Luigi
Folcia Andrea	Maggiolini Emanuele	Omati Giulio
Fontanella Paolo	Maggioni Angelo	Oppezzo Giovanni
Fornoni Wilma	Maggiora Gianmarco	Oppezzo Giuseppe
Fossati Arturo	Magugliani Rita	Oriani Alfio
Fossati Cesare	Mancuso Alfredo	Oriani Daniela
Fossati Rolando	Mandelli Euro	Origgi Anna Maria
Fruscio Maria	Manera Stefano	Orseniga Renato
Galato Diego	Manfredi Maria Grazia	Ottoveggio Mattia
Galbiati Moretta Agnese	Mangiarotti Roberto	Pagano Maurizio
Galdabino Gianluca	Manieri Loredana	Paiusco Alfredo
Galipò Angelo	Marelli Giorgio	Panaresi Roberto
Gallorini Viviana	Margaria Roberto	Pantaleo Paparo
Gamba Massimo	Mariani Renato	Panzeri Maria
Gambrosier Patrizia	Marinoni Sebastiano	Papa Guido Maria
Garavaglia Angelo	Martini Alda	Paparo Pantaleone
Gelosa Paolo Antonio	Marzari Andrea	Paralovo Ancella
Gessaga Michela	Marzella Marisa	Pavan Pierantonio
Ghezzi Fabio	Marzi Paolo	Pavone Gianni
Ghezzi Nadia	Mazzoleni Gianbattista	Pavone Paola
Gimmelli Adele	Mazzoni Marco	Pecora Lorenzo
Girola Stefano	Mazzucchelli Massimo	Pedrazzini Maurizio
Giudici Giovanni Nino	Mele Renato	Pegreffo Maurizio
Gottifredi Stefano	Meloni Franca	Pelosi Franco
Grassi Ernesto	Merati Maria Grazia	Pennasi Roberto
Gravano Roberto	Merlini Marco	Perego Maurizio
Grendele Marco	Merola Maria Pia	Pessina Stefania Tiziana
Grosso Federico	Messina Annamaria	Piantoni Pierluigi
Guariglia Arnaldo	Messina Caterina	Piccaia Mauro
Iabrac Mohamed	Messina Rosalia	Pinto Matteo Luigi
Infurchia Cristoforo	Mezzadra Pierluigi	Pizzamiglio Giorgio
Introvini Laura	Miccolis Isabella	Pizzo Renato
Jachelli Gioia	Migliavacca Paolo	Poggioli Giampiero
Lacchini Roberto	Minghozzi Luisa	Ponti Ettore
Lacfranchi Maurizio	Molteni Gianvico	Poschi Gianluca
Lamperti Adriano	Moltrasio Fabio	Pozzi Monica

Radaelli Lorenzo	Santangelo Alberto	Tamagnini Maria Giovanna
Rana Mauro	Santini Sergio	Tarallo Umberto
Ratti Veronica	Saporiti Adriano	Tarantini Patrizia
Ravanelli Maurizio	Savian Katia	Tavelli Maria Grazia
Redaelli Eugenio	Scaccini Fabio	Terruzzi Angelo
Reina Carla	Scalavicci Roberto	Terruzzi Carlo
Restelli Luciano	Scavello Michele	Tesini Roberto Paolo
Revera Tiziana	Scavone Gianfranco	Tomatis Sergio
Riboldi Claretta	Scianca Marco	Toscani Rossella
Ricci Michele	Scordamaglia Aldo	Tradati Filippo
Ricci Paolo	Scupiliti Eros	Tresoldi Claudio
Riggio Pasquale	Sedini Ivano Tito	Trezzi Roberto
Riglietti Gianfranco	Seratoni Remo	Trotta Elisa
Rilli Spinaci Dante	Serio Claudio	Turati Lucia
Riva Antonio	Sessi Carlo	Vailati Fiorenza
Riva Mario	Siffredi Massimo	Valena Piero
Rizzi Donatella	Signorelli Claudio	Valtorta Fabrizio
Rocca Monica	Silvestri Dario	Vanni Osvaldo
Rodriguez Patrizia	Sironi Gianluigi	Vecchini Enrica
Rognoni Enrico	Somenzi Leonardo	Ventura Vincenzo
Ronchi Ornella	Somma Lorenzo	Villa Enrica
Roneni Anna	Spadafora Graziella	Villa Roberto
Saccom Moreno	Spadone Mauro	Vitali Angelo
Sadino Gianfranco	Spagnolo Giovanni	Vittorio Gioacchino
Sadino Giuseppe	Spinelli Agnese	Volontieri Maria Gabriella
Sala Barbara	Stigliano Roberto	Zambelli Luisella
Sala Enzo	Strada Sonia	Zamponi Lucio
Salmaso Alberto	Tagliabue Giuseppe	Zanazzi Andrea
Santana Fernando	Tallarini Armando	Zimbello Alberto

Tabella supplementare Descrizione del campione in visita 1 e in visita 4 stratificato per sesso e classi di età

	Sesso			Classi di età			p
	Uomini	Donne	p	18-39 anni	40-64 anni	≥65 anni	
Età, anni (V1)	54,7±10,9	54,6±10,8	0,781	32,5±5,2	55,1±6,4	68,3±3,2	
Età, anni (V4)	65,9±10,8	65,7±10,8	0,727	34,5±3,6	55,7±6,9	72,4±5,1	
Fattori di rischio classici – pressione arteriosa, colesterolo LDL e glicemia							
Pressione arteriosa sistolica, mmHg (V1)	135,4±15,9	130,5±17,6	<0,0001	121,4±12,3	132,6±16,8	140,3±16,9	<0,0001
Pressione arteriosa sistolica, mmHg (V4)	131,6±16,5	127,0±17,4	<0,0001	109,1±12,3	125,7±15,6	131,3±17,4	<0,0001
Pressione arteriosa diastolica, mmHg (V1)	84,4±8,6	81,6±9,3	<0,0001	77,9±9,3	83,1±9,0	84,3±8,7	<0,0001
Pressione arteriosa diastolica, mmHg (V4)	79,6±8,8	77,5±9,1	<0,0001	70,7±9,3	78,9±9,3	78,3±8,8	0,011
Antipertensivi (V1)	25,6%	27,3%	0,468	3,2%	25,7%	48,1%	<0,0001
Antipertensivi (V4)	49,9%	47,5%	0,373	6,7%	28,3%	61,0%	<0,0001
Colesterolo LDL, mg/dL (V1)	145,0±36,6	142,8±36,5	0,277	131,9±38,0	144,7±36,0	147,2±36,8	<0,0001
Colesterolo LDL, mg/dL (V4)	116,2±33,1	123,6±32,1	<0,0001	113,4±30,3	128,4±33,4	116,4±31,7	<0,0001
Statine (V1)	9,8%	11,5%	0,300	0,6%	9,9%	22,7%	<0,0001
Statine (V4)	37,8%	33,3%	0,082	6,7%	21,9%	43,4%	<0,0001
Glicemia, mg/dL (V1)	95,5±16,2	87,8±12,8	<0,0001	85,7±11,2	90,8±14,0	95,6±19,2	<0,0001
Glicemia, mg/dL (V4)	100,9±21,6	92,7±15,2	<0,0001	83,0±8,6	92,5±13,9	98,5±20,4	<0,0001
Ipglicemizzanti (V1)	1,7%	1,1%	0,301	0,0%	1,0%	3,7%	0,002
Ipglicemizzanti (V4)	9,9%	5,6%	0,002	0,0%	2,8%	10,2%	<0,0001

Segue >>>

>>> Continua

		Sesso			Classi di età			
		Uomini	Donne	p	18-39 anni	40-64 anni	≥65 anni	p
Fattori di rischio classici – stile di vita								
Assunzione di alcol (V1)	no	10,3%	33,4%		27,1%	24,0%	21,3%	
	si - saltuario	23,8%	28,1%	<0,0001	40,0%	26,6%	15,3%	0,033
	si - regolare	65,9%	38,5%		32,9%	49,4%	63,4%	
Assunzione di alcol (V4)	no	15,2%	42,7%		43,3%	31,9%	30,7%	
	si - saltuario	25,8%	26,1%	<0,0001	53,3%	35,1%	20,1%	0,001
	si - regolare	59,0%	31,3%		3,3%	32,9%	49,2%	
Fumo (V1)	no	34,1%	65,3%		59,4%	49,8%	60,6%	
	ex	41,8%	17,7%	<0,0001	14,8%	28,9%	30,6%	0,004
	si	24,1%	17,0%		25,8%	21,3%	8,8%	
Fumo (V4)	no	33,2%	64,3%		56,7%	44,6%	55,2%	
	ex	53,3%	25,0%	<0,0001	20,0%	36,7%	37,1%	0,041
	si	13,5%	10,7%		23,3%	18,7%	7,7%	
Attività fisica (V1)	no	55,7%	54,1%		50,3%	53,6%	63,4%	
	si - saltuaria	8,1%	3,1%	0,801	5,8%	5,5%	2,8%	<0,0001
	si - regolare	36,1%	42,9%		43,9%	40,9%	33,8%	
Attività fisica (V4)	no	46,1%	51,0%		51,7%	43,8%	51,8%	
	si - saltuaria	8,8%	4,5%	0,014	3,4%	7,9%	5,5%	<0,0001
	si - regolare	45,1%	44,5%		44,8%	48,4%	42,7%	
Rischio Cardiovascolare Globale								
CVD progressa [§] (V1)		9,1%	6,0%	0,25	1,3%	6,2%	17,1%	<0,0001
CVD progressa [§] (V4)		28,3%	22,5%	0,012	0,0%	11,2%	33,3%	<0,0001
Alto rischio CV* (V1)		25,5%	8,0%	<0,0001	1,3%	11,8%	42,1%	<0,0001
Alto rischio CV* (V4)		45,9%	27,2%	<0,0001	0,0%	17,2%	47,2%	<0,0001
Spessore dell'intima-media carotidea								
Placca carotidea (V1)		25,3%	19,9%	0,016	7,1%	21,5%	36,1%	<0,0001
Placca carotidea (V4)		60,7%	46,3%	<0,0001	3,4%	32,1%	64,8%	<0,0001
		Sesso			Classi di età			
		Uomini	Donne	p	18-39 anni	40-64 anni	≥65 anni	p
Obesità e Sindrome Metabolica								
BMI, kg/m ² (V1)		26,9±3,2	26,1±4,5	<0,0001	23,9±3,3	26,7±4,1	26,9±3,9	<0,0001
BMI, kg/m ² (V4)		27,3±3,4	27,0±4,8	0,096	23,0±3,4	26,6±4,2	27,5±4,2	<0,0001
Obesità (BMI ≥30 kg/m ²) (V1)		15,6%	19,1%	0,09	4,5%	18,9%	20,8%	<0,0001
Obesità (BMI ≥30 kg/m ²) (V4)		20,2%	25,1%	0,031	6,7%	19,8%	25,5%	0,012
Circonferenza vita, cm (V1)		96,2±8,5	85,8±11,7	<0,0001	82,4±11,2	90,3±11,3	93,0±11,7	<0,0001
Circonferenza vita, cm (V4)		98,1±9,0	88,7±11,9	<0,0001	77,4±11,4	90,9±11,5	94,0±11,5	<0,0001
Circonferenza vita ≥102 cm (M) o ≥88 cm (F) (V1)		24,2%	40,7%	<0,0001	9,8%	35,4%	43,8%	<0,0001
Circonferenza vita ≥102 cm (M) o ≥88 cm (F) (V4)		32,5%	53,2%	<0,0001	3,4%	38,9%	49,2%	<0,0001
Pressione arteriosa ≥130/85 mm/Hg o in trattamento (V1)		78,8%	62,7%	<0,0001	36,8%	70,0%	89,4%	<0,0001
Pressione arteriosa ≥130/85 mm/Hg o in trattamento (V4)		78,9%	67,6%	<0,0001	10,0%	57,9%	82,1%	<0,0001
Trigliceridi totali ≥150 mg/dL o in trattamento (V1)		28,0%	13,7%	<0,0001	12,3%	20,0%	22,7%	0,035
Trigliceridi totali ≥150 mg/dL o in trattamento (V4)		18,9%	11,2%	<0,0001	0,0%	17,9%	12,8%	0,405
Colesterolo HDL <40 mg/dL (M) o <50 mg/dL (F) (V1)		21,6%	25,6%	0,080	31,6%	23,6%	20,4%	0,037
Colesterolo HDL <40 mg/dL (M) o <50 mg/dL (F) (V4)		9,9%	13,1%	0,064	3,3%	13,5%	11,2%	0,211
Glicemia a digiuno ≥100 mg/dL o in trattamento (V1)		29,0%	11,7%	<0,0001	8,4%	18,5%	28,2%	<0,0001
Glicemia a digiuno ≥100 mg/dL o in trattamento (V4)		39,8%	24,2%	<0,0001	0,0%	22,9%	35,8%	<0,0001
Sindrome metabolica (V1)		25,6%	20,2%	0,001	9,9%	22,6%	30,3%	<0,0001
Sindrome metabolica (V4)		26,1%	24,7%	0,338	0,0%	19,4%	29,3%	<0,0001

I dati sono espressi come media±DS o come prevalenza %

§CVD progressa: almeno una patologia cardio-cerebrovascolare o vascolare periferica

*Alto rischio CV: SCORE ≥5,0% e/o diabete mellito di tipo 2 (come da assunzione di farmaci ipolipemizzanti) e/o CVD progressa§

CV: cardiovascolare; CVD: malattia cardiovascolare; BMI: indice di massa corporea