

La ricerca in ambito cardiovascolare

Il "Progetto Verona": indagine trasversale per la valutazione del profilo di rischio cardiovascolare degli assistibili dell'ULSS 20 di Verona

■ GRUPPO COLLABORATIVO "PROGETTO VERONA"

Introduzione

È opinione consolidata che conoscere il rischio cardiovascolare della popolazione è importante per definire interventi mirati di prevenzione primaria.

I dati epidemiologici disponibili in letteratura su come modellare gli interventi in funzione del tipo di fattore di rischio e del suo livello, derivano da studi condotti per lo più in Paesi anglosassoni, dove le caratteristiche dei soggetti e gli stili di vita possono differire anche in modo sostanziale rispetto a quelli del nostro Paese: l'utilizzo di questi dati per stimare la prevalenza dei fattori di rischio in persone con caratteristiche diverse potrebbe portare a distorsioni nella sua stima.

Inoltre, non va trascurato il fatto che abitudini e comportamenti tipici delle diverse aree geografiche di uno stesso Paese possono determinare differenze anche importanti nella distribuzione dei fattori di rischio.

Conoscere e descrivere la distribuzione dei fattori di rischio (FdR) cardiovascolare nella popolazione assume quindi un ruolo chiave nella programmazione di iniziative di prevenzione adeguate alle diverse esigenze.

Proprio la carenza di dati nazionali

ha portato alcuni gruppi di ricerca e lo stesso Istituto Superiore di Sanità ad attivarsi per indagare la prevalenza dei FdR cardiovascolari in Italia, al fine di produrre una "carta del rischio cardiovascolare italiana".

In questo contesto si inserisce anche il **"Progetto Verona: indagine trasversale per la valutazione del profilo di rischio cardiovascolare degli assistibili dell'ULSS 20 di Verona"**.

Il "Progetto Verona"

L'idea di attuare uno studio con l'obiettivo di calcolare il rischio cardiovascolare della popolazione dell'ULSS 20 di Verona (**box 1**) è nata nel 2000 da un gruppo di MMG operanti sul territorio dell'ULSS 20. L'iniziativa ha incontrato subito il parere favorevole della Direzione Sanitaria e successivamente anche quello della Regione Veneto che ne ha concesso il patrocinio. I MMG che hanno promosso lo studio provenivano da un'esperienza decennale di condivisione di problematiche legate alla prescrizione dei farmaci: dall'attivazione di numeri verdi destinati a soddisfare i quesiti posti dai cittadini sulla riforma del prontuario in seguito all'emanazione delle Note CUF, alla collaborazione per



lo sviluppo di uno dei tre bollettini indipendenti esistenti in Italia (*Dialogo sui farmaci*), alla realizzazione e pubblicazione di Linee Guida Locali per il trattamento di cinque patologie di notevole rilievo¹.

Per lo sviluppo e la realizzazione del "Progetto Verona" è stato costituito un Comitato Scientifico Multidisciplinare che ne ha gestito tutte le fasi, dal disegno dello studio, alla stesura del protocollo e all'analisi, valutazione e presentazione dei dati. Il Servizio Farmaceutico Territoriale (SFT) ha coordinato e gestito lo studio, istituendo al suo interno la Segreteria Tecnica. Il progetto è stato finanziato dalla ditta Pfizer.

La presentazione ai MMG partecipanti si è svolta il 14/06/2003 durante un incontro tenutosi presso il Policlinico Universitario "G.B. Rossi" di Verona.

Risultati

Lo studio osservazionale è durato 9 mesi e vi hanno partecipato su base volontaria **170 MMG** (50% dei

Box 1 - Obiettivi principali del "Progetto Verona"

1. Verificare la prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare nella popolazione di assistibili afferenti ai MMG nell'area dell'ULSS 20 di Verona.
2. Descrivere il profilo di rischio della popolazione.
3. Identificare i soggetti con livelli di rischio cardiovascolare $\geq 20\%$ in dieci anni (calcolo eseguito secondo l'algoritmo derivato dallo "studio Framingham")².

MMG dell'ULSS 20 di Verona) coinvolgendo **3.144 soggetti** di età compresa tra i 35 e 74 anni (**tabella 1**). La tecnica del campionamento si è basata su una estrazione *random* semplice dall'intera popolazione degli assistiti dei MMG aderenti allo studio, della fascia di età considerata. Il campione è stato generato dal Centro Elaborazione Dati dell'ULSS 20 a partire dall'anagrafica degli assistiti dell'ULSS stessa ed è stato selezionato in modo da risultare rappresentativo della popolazione indagata così che i dati rilevati sul campione fossero trasferibili all'intera popolazione dell'ULSS 20 di Verona compresa nella fascia d'età considerata. I risultati ottenuti sono riassunti nelle tabelle riportate di seguito (**tabelle 2-5**).

Discussione

Fattibilità di una ricerca in MG

La medicina delle cure primarie è da tempo considerata un contesto strategico per il SSN. La possibilità di condurre delle ricerche in questo *setting* rappresenta una grande opportunità dal punto di vista scientifico e culturale.

L'obiettivo di fotografare il rischio

Tabella 1 - Descrizione del campione

Maschi	1.463 (46,5%)
Femmine	1.681 (53,5%)
Totale	3.144 (100%)

cardiovascolare della popolazione dell'ULSS 20 di Verona è stato raggiunto e i risultati ottenuti possono considerarsi di buona qualità e in linea con i dati della letteratura più accreditata.

Lo studio ha rappresentato anche un'importante sfida organizzativa per l'ULSS, che ha gestito e coordinato tutte le attività connesse: i contatti con i ricercatori (170 MMG), la produzione delle liste dei pazienti scelti a caso per essere inclusi nell'indagine, la gestione dei prelievi ematici richiesti dal protocollo di studio, la raccolta, elaborazione e presentazione dei risultati.

Le criticità

In un quadro complessivo di buon successo tecnico ed organizzativo alcuni aspetti sono risultati critici:

- **L'arruolamento dei soggetti** è stato in alcuni casi difficoltoso. L'impegno di un'anagrafica non

Tabella 2 - Prevalenza nel campione di eventi cv progressi al momento della rilevazione

NUMERO DI EVENTI/SOGGETTI	PREVALENZA
Nessun evento	95%
1 evento	2,6%
2 eventi	1,5%
3 o più eventi	0,9%

perfettamente aggiornata ha causato la randomizzazione anche di pazienti deceduti o non più residenti nel territorio dell'ULSS 20, gravi o allettati, quindi non in grado di aderire allo studio. I MMG hanno avuto difficoltà ad arruolare anche assistiti che da tempo risiedevano nel territorio. È stato necessario contattare ripetutamente pure quei soggetti che, selezionati e invitati dalla Direzione Sanitaria dell'ULSS, non si erano presentati spontaneamente presso l'ambulatorio medico. Proprio la difficoltà nell'arruolamento ha condotto alcuni sperimenta-

Tabella 3 - Definizione dei fattori di rischio presi in considerazione, prevalenza nel campione e prevalenza per sesso

FATTORI DI RISCHIO (FDR)	PREVALENZA (IC 95%)	M	F
Ipertesi: soggetti identificati come tali all'atto della misurazione secondo i criteri OMS-1999 ³ + soggetti in trattamento con farmaci antipertensivi.	39,2% (37,5-40,9)	36,4%	42,5%
Fumatori: soggetti fumatori al momento dell'osservazione o che hanno smesso da meno di un anno.	22,7% (21,2-24,7)	27,5%	18,6%
Ipercolesterolemici: soggetti con valori di colesterolo totale ⁴ \geq 240 mg/dl + soggetti in trattamento ipolipemizzante.	25,5% (23,9-27,0)	25,3%	25,6%
Obesi: soggetti con valori di <i>Body Mass Index</i> (BMI) \geq 30 kg/m ² secondo le Linee Guida OMS del 1995 ⁵ .	12,8% (11,7-14,0)	14,6%	11,2%
Diabetici: soggetti con valori di glicemia a digiuno ⁶ \geq 140 mg/dl + soggetti che ricevono un trattamento ipoglicemizzante.	5,5% (4,7-6,3)	7,0%	4,1%
Scarsa attività fisica*: soggetti che dichiarano di svolgere meno di due ore di attività fisica moderata durante la settimana ⁷ .	25,3% (23,8-26,9)	22,5%	27,7%

* Il dato relativo all'attività fisica non può essere considerato attendibile in quanto i MMG hanno avuto difficoltà sia nella qualificazione che nella quantificazione dell'attività fisica svolta dai loro assistiti. Il motivo può essere imputabile da un lato alla difficoltà degli assistiti nel definire l'attività fisica giornaliera e dall'altro a quella nel MMG nel percepire e inserire correttamente i dati raccolti (protocollo non sufficientemente chiaro).

Tabella 4 - Profilo di rischio cv della popolazione dell'ULSS 20 di Verona

PROFILO DI RISCHIO	PREVALENZA (IC 95%)
Soggetti con nessun FdR	18,4% (14,0-19,8)
Soggetti con 1 FdR	34,8% (33,1-36,4)
Soggetti con 2 FdR	28,4% (26,8-29,9)
Soggetti con 3 o più FdR	18,5% (17,2-19,4)

tori ad abbandonare lo studio (inizialmente i MMG aderenti erano 182).

- Sebbene gli **incontri di formazione** specifici sul protocollo destinati agli sperimentatori si siano rivelati fondamentali, non sono stati tuttavia sufficienti. È risultata, infatti, indispensabile l'attività di *helpline* da parte del SFT e di un MMG del Comitato Scientifico.
- Nella maggior parte dei casi le **difficoltà operative** incontrate dai MMG erano legate all'inesperienza in termini di conduzione di uno studio e alla scarsa manualità con il supporto informatico. Sono state superate con il sostegno tecnico-scientifico fornito dalla ditta che ha sviluppato il *software* e dal SFT. I problemi più frequenti hanno riguardato: l'installazione del programma, l'estrazione dei dati, l'accidentale cancellazione del *database* dal PC del medico, l'impiego di floppy disk danneggiati che non hanno permesso di scaricare i dati.
- Per **individuare i campioni ematici** dei soggetti reclutati nello studio è stata consegnata a ciascun partecipante una ricetta del SSN con la scritta "analisi Progetto Verona".
- Il protocollo prevedeva che il MMG effettuasse la **misurazio-**

Tabella 5 - Rischio di sviluppare in 10 anni un evento cv, prevalenza nel campione e prevalenza per sesso (calcolati secondo l'algoritmo di Framingham che prevede l'esclusione dei soggetti con eventi cv pregressi)

LIVELLI DI RISCHIO	PREVALENZA (IC 95%)	M	F
Rischio assoluto < 5% (basso)	35,4% (33,7-37,2)	20,9%	47,4%
Rischio assoluto 5 - 10% (medio)	31,1% (29,5-32,8)	30,09%	31,95%
Rischio assoluto 10 - 20% (moderato)	24,9% (23,3-26,4)	33,06%	18,14%
Rischio assoluto ≥ 20% (alto)	8,6% (7,6-9,6)	14,19%	2,5%

ne della pressione arteriosa

seguendo una precisa procedura: paziente a riposo da almeno 5 minuti, il più possibile rilassato, velocità di discesa del mercurio o della lancetta non superiore a 2 mm/Hg per ciascun battito, ripetizione della misura dopo 2 minuti. Se le due misurazioni differivano di più di 6 mm/Hg per la sistolica e di 4 mm/Hg per la diastolica era necessario effettuare ulteriori misurazioni. I MMG hanno sottolineato le difficoltà legate all'impiego di tale procedura giudicata troppo indaginosa.

- Perché il "Progetto Verona" rappresentasse un corretto e trasparente esempio di **partnership con l'industria farmaceutica**, è stato stabilito, già nella fase di avvio, dalla Direzione Sanitaria e dal SFT che non ci fossero rapporti diretti tra la ditta finanziatrice e i MMG ricercatori e che l'analisi e la presentazione dei dati fossero gestite dal SFT.

Conclusioni

L'esperienza del "Progetto Verona" presenta importanti risvolti scientifico-culturali: si tratta infatti di

un'idea sviluppatasi in seno alla MG, la quale ha dato prova di avere al proprio interno la capacità di porsi domande e di trasformarle in un progetto di ricerca di interesse per la Sanità Pubblica. Il fatto che la Direzione Sanitaria dell'ULSS abbia fatto propria l'iniziativa ha permesso che le finalità del progetto fossero condivise da tutti gli operatori sanitari-e-non dell'ULSS che sono intervenuti per la realizzazione dello stesso.

Il "Progetto Verona" ha evidenziato che gli studi epidemiologici osservazionali in MG sono fattibili e che il MMG è in grado di fare ricerca nel proprio ambulatorio, anche se **sarebbero necessarie maggiori risorse di tempo** (per esempio riducendo il carico di assistibili per medico), al fine di lasciare spazio oltre che per la sperimentazione clinica anche per altre attività quali l'istruzione di giovani medici e l'educazione sanitaria dei cittadini.

Infine, per tutti coloro che intendono dare spazio alla ricerca nell'ambito della propria attività professionale, è necessario promuovere l'accreditamento ECM dato che il compenso economico destinato ai ricercatori non può essere che simbolico visto l'elevato numero di soggetti che gli studi in MG prevedono di reclutare.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Battaggia A, Celebrano M, Giroto S, Lombardo G, Sandrini T: *Linee Guida per il Medico di Medicina Generale Verona, 2000.*
2. Wilson PWF et al. *Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. Circulation 1998; 97: 1837-47.*
3. Chalmers J. 1999 *World Health Organization – International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. Journal of Hypertension 1999; 357: 151 – 83.*
4. NCEP *Treatment Of High Blood Cholesterol In Adults. JAMA 2001; 285: 2486-97.*
5. *Linee Guida OMS 1995.*
6. *American Diabetes Association. Screening for diabetes. Diabetes care 2001; 24: S21 – 5.*
7. *Bibliografia IPAQ (International Physical Activity Questionnaire):*
 - Craig CL, Russel SJ. *Reliability and validity of mesures of adult physical activity patterns. In Mini-symposiums: Can public health surveillance of physical activity be standardized internationally? Med Sci Sports Exerc 1999; 31: 389.*
 - Sjöström M et al. *Assessment of physical activity using IPAQ (version 4) and activity monitors (CSA). Measurement in Phys Educ Exerc Sci 2000; 4: 263-264.*
 - Sjöström M. *Assessment and monitoring of HEPA at population level. Establishing reliability and validity of IPAQ - a global measure of physical activity. Proceedings at the 3rd Nordic Health Promotion Research Conference, Outcomes in Health Promotion, 2000, Tampere, Finland (Presentation No. B7:3).*
 - Sjöström M et al. *On behalf of the IPAQ Executive Committee and the IPAQ Reliability and Validity Study Group (2001). The international physical activity questionnaires (IPAQ) - towards standardized global assessment of health-related physical activity. Proceedings at the 2nd International Conference in Monitoring Health Behaviors - Towards Global Surveillance, October 1-3, 2001, Tuusula, Finland.*
 - Booth ML. *Assessment of physical activity: an international perspective. Res Q Exerc Sport 2000; 71: 114-120.*

Il Gruppo “Progetto Verona”

Comitato Scientifico: Battaggia A, Blengio G, Bustacchini S, Celebrano M, Danti G, Flor L, Giroto S, Joppi R, Lombardo G, Mezzalira L, Panfilo M, Pescarin G, Ruffo P.

Collaboratrici del Comitato Scientifico: Bastarolo D, Mirandola M.

MMG: Agnello S, Andreoli C, Anesi P, Angeli S, Angiari F, Armani R, Artmann P, Bagnani M, Bagnara E, Ballarini L, Ballestriero G, Baracchino F, Baratella M, Baschirotto B, Bau' G, Bau' S, Beggio R, Bellamoli S, Bellini A, Benfari VM, Bergamo L, Bernardelle L, Bertaso F, Bertini C, Bertolaso FM, Betteli C, Biasin L, Bombieri S, Bonato GB, Boninsegna F, Bonollo E, Bonomelli G, Bonomelli P, Bottos C, Bra-gantini P, Brazzoli C, Bresaola B, Bruni L, Calzavara G, Campagnari G, Camplani N, Casagrande P, Casarola M, Castaldo A, Cerchi F, Cicc-carelli C, Colletta F, Compagni M, Conti A, Contri G, Corbellini G, Cutolo S, Corradi MT, Dal Bosco AS, Dal Cero C, Dalle Molle G, Dal Monte M, Damasco L, De Battisti A, De Bortoli G, De Polo P, De Vito U, Degani G, Del Fabro P, Di Martino MC, Di Spigno F, Donato P, Donini A, Dotto E, Falco M, Faustini F, Fenzi F, Ferrara S, Ferrari F, Ferrari G, Ferrari P, Ferroni M, Fulco G, Galopin T, Gastaldo M, Geremia A, Getulli F, Ghellere G, Gioeli F, Giordano A, Goattin P, Guerrini F, Guglielmini A, Guido A, Jacobellis A, Landoni M, Legnazzi S, Leso A, Lorenzi N, Malgarise U, Mantelli G, Marano' A, Marazzan A, Marchi A, Marcolin F, Marinelli S, Marogna G, Mastella MA, Mazzi O, Mene-gazzi L, Milani MP, Minardi E, Miotti M, Mirandola C, Mistrorigo S, Montolli R, Montesor M, Obici F, Olivati O, Pace D, Parolin PL, Pasetto E, Pasini C, Pavarin A, Pellizzari M, Pilotti C, Poerio V, Poggiani F, Pollini A, Posenato G, Purgato F, Rampanelli M, Rigo F, Rigon G, Rizzo F, Romanelli G, Rosa B, Rossberger L, Rossetti A, Rossi R, Rossin G, Russo C, Ruta C, Salvagno G, Salvatore C, Sandri P, Sandrini T, Santoni GM, Sauro Cl, Scaglia L, Serra L, Sighele M, Simonazzi A, Soave R, Sovran CS, Spiazzi L, Spinaci E, Taioli R, Tizian U, Tosi A, Tosi G, Trespidi R, Trigilio A, Trimeloni J, Vaccari R, Verza R, Visco A, Zamberlan N, Zamboni G, Zandonà A, Zanetti B.

“Rischio & Prevenzione”: una nuova proposta di trial clinico in Medicina Generale

■ C RONCAGLIONI e D ROCCATAGLIATA, a nome del Gruppo Collaborativo Rischio & Prevenzione

Uno studio epidemiologico-sperimentale sull'ottimizzazione della prevenzione cardiovascolare

Nel corso degli ultimi anni i risultati emersi dai grandi *trial* sul rischio cardiovascolare hanno reso evidenti come la gestione di tale rischio, frutto dell'interazione di più fattori di rischio “singoli”, sia un problema che richiede un approccio “globale” sia in termini di definizione che di intervento.

Da un lato il concetto di rischio cardiovascolare “complessivo” (espresso come probabilità di sviluppare malattie cardiovascolari in un determinato intervallo di tempo) che considera nell'insieme i livelli dei singoli fattori di rischio, consente di identificare gruppi omogenei di soggetti a rischio. Dall'altro le evidenze accumulate sin'ora sono a favore di un trattamento intensivo della popolazione a rischio più elevato mediante il controllo dei singoli fattori di rischio, le modifica-

zioni degli stili di vita e l'utilizzo “trasversale” di farmaci (statine o ACE-inibitori) che hanno prodotto risultati rilevanti anche al di fuori dell'area di efficacia prevista. Tuttavia, numerosi studi epidemiologici, condotti sia in MG sia in ambito specialistico, registrano una costante dissociazione tra i comportamenti raccomandati e la loro reale applicazione. Anche nella fascia di popolazione più esposta, il livello di rischio non è adeguatamente controllato e le tera-