

STRATEGIE DI PREVENZIONE PRIMARIA CARDIOVASCOLARE NELLA POPOLAZIONE ITALIANA

DIGITAL STRATEGIES IN PRIMARY CARDIOVASCULAR PREVENTION IN THE ITALIAN POPULATION

ACRONIMO DELLO STUDIO: **CV PREVITAL**

PARTECIPANTI

		ACRONIMO
1.	IRCCS Centro Cardiologico Monzino (Centro coordinatore) (UO-1)	Monzino
2.	IRCCS Istituto Auxologico Italiano (UO-2)	Auxologico
3.	IRCCS Istituto Clinico Humanitas (UO-3)	Humanitas
4.	IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri (UO-4)	Mario Negri
5.	IRCCS MultiMedica (UO-5)	MultiMedica
6.	IRCCS Neuromed (UO-6)	Neuromed
7.	IRCCS Policlinico San Donato (UO-7)	San Donato
8.	IRCCS Istituti Clinici Scientifici Maugeri SpA Società Benefit (UO-8)	Maugeri
9.	IRCCS ISMETT Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione (UO-9)	ISMETT
10.	IRCCS Ospedale Policlinico San Martino (UO-10)	San Martino
11.	IRCCS Fondazione Ca' Granda – Ospedale Maggiore Policlinico (UO-11)	Ca' Granda
12.	IRCCS Policlinico Universitario Agostino Gemelli (UO-12)	Gemelli
13.	IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo (UO-13)	San Matteo
14.	IRCCS San Raffaele Pisana (UO-14)	SR Pisana
15.	Consorzio Sanità di medici di medicina generale (Co.S.) (UO-15)	Co.S.
16.	Società Italiana per la salute digitale e la telemedicina (UO-16)	SISDT
17.	Fondazione Romeo ed Enrica Invernizzi di Milano (UO-17)	Invernizzi

INDICE

INDICE.....	2
STEERING COMMITTEE.....	4
ABSTRACT	5
ABSTRACT (IN ENGLISH).....	6
STATO DELL'ARTE	7
PREVENZIONE PRIMARIA CARDIOVASCOLARE: ESIGENZE DA SODDISFARE	11
UNITÀ OPERATIVE PARTECIPANTI ALLO STUDIO.....	11
OBIETTIVO GENERALE DEL PROGETTO.....	11
OBIETTIVI SPECIFICI.....	11
INNOVAZIONE.....	13
SVILUPPO DEL PROGETTO.....	14
ARRUOLAMENTO	16
INTERVENTO: MODALITÀ DI RANDOMIZZAZIONE	17
INDICATORI DI RISULTATO	17
ATTIVITÀ DI FORMAZIONE E TUTORAGGIO	18
RISULTATI ATTESI E RICADUTA	18
RAPPORTO COSTO/EFFICACIA.....	18
CONCLUSIONE	19
PIANO DI LAVORO DEL PROGETTO.....	20
PIANO DI LAVORO (SEZIONE A).....	20
PIANO DI LAVORO (SEZIONE B).....	24
WORKPACKAGES (WP).....	25
<i>WP 1 – Coordinamento</i>	<i>26</i>
<i>WP 2 – Piattaforma tecnologica integrata (Telemedicina and Mobile Health).....</i>	<i>27</i>
<i>WP 3 – Biobanca.....</i>	<i>30</i>
<i>WP 4 – Arruolamento e follow up.....</i>	<i>31</i>
<i>WP 5 – Biomarcatori di imaging e biomarcatori funzionali.....</i>	<i>36</i>
<i>WP 6 – Biomarcatori ematochimici.....</i>	<i>38</i>
<i>WP 7 – Analisi supplementari (analisi genetiche, trascrittomica ed altre –omiche compreso il microbioma)</i>	<i>40</i>
<i>WP 8 – Analisi con intelligenza artificiale.....</i>	<i>42</i>
<i>WP 9 – Dissemination, exploitation, aspetti legali e di proprietà intellettuale.....</i>	<i>43</i>
TABELLA: LISTA DEI WORKPACKAGES	46
DIAGRAMMA DI GANTT	47
DIAGRAMMA DI PERT	49
LISTA DEI DELIVERABLES	50
LISTA DELLE MILESTONES.....	53

REFERENZE	56
ALLEGATO 1 : COMPETENZE DEI PARTECIPANTI IN AMBITO DI PREVENZIONE PRIMARIA	59
ALLEGATO 2 : UNITÀ OPERATIVE COINVOLTE NELLO STUDIO	63
ALLEGATO 3: LISTA COMITATI	68

STEERING COMMITTEE

Prof. Elena Tremoli Prof. Damiano Baldassarre	Direttore scientifico (e suo delegato)	IRCCS Centro Cardiologico Monzino (Centro coordinatore)
Prof. Gianfranco Parati	Direttore scientifico	RCCS Istituto Auxologico Italiano
Prof. Alberto Mantovani	Direttore scientifico	RCCS Istituto Clinico Humanitas
Prof. Giorgio Remuzzi	Direttore scientifico	RCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri
Prof. Luigi Rossi Bernardi	Direttore scientifico	RCCS MultiMedica
Prof. Luigi Frati	Direttore scientifico	RCCS Neuromed
Dott. Lorenzo Menicanti	Direttore scientifico	RCCS Policlinico San Donato
Prof. Mario Melazzini	Direttore scientifico	RCCS Istituti Clinici Scientifici Maugeri SpA Società Benefit
Prof. Pier Giulio Conaldi	Direttore scientifico	RCCS ISMETT Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione
Prof. Antonio Uccelli	Direttore scientifico	RCCS Ospedale Policlinico San Martino
Prof. Silvano Bosari	Direttore scientifico	RCCS Fondazione Ca' Granda – Ospedale Maggiore Policlinico
Prof. Giovanni Scambia	Direttore scientifico	RCCS Policlinico Universitario Agostino Gemelli
Prof. Giampaolo Merlini	Direttore scientifico	RCCS Fondazione Policlinico San Matteo
Prof. Massimo Fini	Direttore scientifico	RCCS San Raffaele Pisana
Dott. Antonio Di Malta	Presidente (o suo delegato)	Consorzio Sanità di medici di medicina Generale (Co.S.)
Prof. Gianfranco Gensini	Presidente (o suo delegato)	Società Italiana per la Salute Digitale e la Telemedicina
Prof. Anselmo Stucchi	Presidente (o suo delegato)	Fondazione Romeo e Enrica Invernizzi di Milano

ABSTRACT

Una previsione accurata del rischio individuale è fondamentale per la prevenzione primaria dell'infarto del miocardio (MI) e dell'ictus, poiché questi possono essere prevenuti solo quando gli individui ad alto rischio sono identificati e trattati precocemente. Tuttavia, diverse evidenze sperimentali hanno dimostrato che gli attuali strumenti per la valutazione del rischio cardiovascolare hanno una limitata capacità predittiva e l'accurata identificazione degli individui "a rischio" rimane una delle sfide principali. Sono stati elaborati diversi algoritmi di rischio e scores per stimare il rischio cardiovascolare (CV) a 10 anni sulla base dei principali fattori di rischio CV (es. sesso, età, fumo, colesterolo totale e HDL, pressione arteriosa sistolica, trattamento dell'ipertensione, diabete), come il Framingham Risk Score, FRS, lo studio Munster (PROCAM) in Germania, il progetto SCORE in Europa e il PROGETTO CUORE in Italia. Purtroppo, un elevato numero di soggetti con rischio cardiovascolare basso/intermedio sviluppano eventi vascolari e frequentemente gli eventi vascolari si verificano anche in pazienti privi di fattori di rischio convenzionali e senza ischemia miocardica inducibile con test da sforzo. Pertanto, per migliorare il riconoscimento dei soggetti "a rischio" sono necessari nuovi approcci di screening. Le evidenze attuali lasciano aperte diverse domande riguardanti i candidati appropriati da trattare farmacologicamente, le procedure di screening, l'ammontare del carico di malattia CV che può essere efficacemente ridotto, le azioni educative che possono essere fornite, l'esecuzione di vari tipi di attività di prevenzione, il rapporto costo/efficacia, il tipo di gruppi di popolazione generale che dovrebbero essere inclusi nei programmi di prevenzione, ecc. Per rispondere a queste domande abbiamo progettato un programma di prevenzione primaria incentrato su nuovi approcci specificamente pensati per ridurre i costi necessari per valutare il rischio CV. A tal fine, si prevede (i) di sviluppare protocolli innovativi per raccogliere più facilmente, a costi contenuti e in condizioni di vita reale dalle persone che accedono agli ambulatori dei medici di base o a quelli afferenti agli IRCCS coinvolti nello studio, un insieme di dati clinici utili per valutare il rischio CV, (ii) sviluppare tecnologie digitali innovative per la raccolta e la trasmissione sicura e automatica dei dati clinici; (iii) sviluppare tecnologie digitali innovative per scopi educazionali; (iv) coinvolgere nel progetto un consorzio di 27 cooperative di medici di base (Co.S.); (v) coinvolgere nel progetto persone qualificate provenienti da Università e Istituti di Ricovero e Cura a carattere scientifico (IRCCS) che abbiano già acquisito conoscenze ed esperienze significative nella conduzione di progetti simili, nonché delle competenze necessarie per l'analisi scientifica, epidemiologica ed economica dei dati raccolti (vi) valutare il rapporto costo/efficacia delle attività intraprese in diversi scenari di screening. I risultati saranno efficacemente divulgati al personale sanitario. Oltre che per la raccolta dati, tutti questi attori coopereranno nel valutare l'efficacia di diversi tipi di intervento terapeutico basati su tecnologie eHealth volti a ridurre specifici fattori di rischio (a breve termine) e gli eventi vascolari (a lungo termine) mediante uno studio randomizzato e controllato contro la cosiddetta usual-care. Come impatto previsto, riteniamo che i partecipanti, i medici e i responsabili delle decisioni sanitarie potranno trarre beneficio dai risultati di questo studio attraverso: a) l'implementazione e ottimizzazione di nuovi strumenti di previsione del rischio cardio e cerebrovascolare, b) dall'aumentata conoscenza sull'efficacia dei programmi di prevenzione cardiovascolare basati su tecnologie eHealth — attualmente relativamente scarse in grossi campioni — e c) dalla conseguente ottimizzazione delle risorse attualmente indirizzate a curare, piuttosto che a prevenire, queste malattie, a volte letali e spesso altamente invalidanti.

ABSTRACT (in English)

Accurate prediction of individual risk is critical for primary prevention of myocardial infarction (MI) and stroke, as these can only be prevented when individuals at elevated risk are identified and treated early. Nonetheless, several experimental evidences have shown that current tools for cardiovascular risk assessment have limited predictive capability and the accurate identification of "at-risk" individuals remains a major challenge. A number of risk charts and scores have been elaborated to estimate the individual 10-year CV risk on the basis of main cardiovascular (CV) risk factors (e.g. sex, age, smoking, total and HDL cholesterol, systolic blood pressure, treatment of hypertension, diabetes), such as Framingham Risk Score, FRS, the Munster (PROCAM) Study in Germany, the SCORE Project in Europe, and the PROGETTO CUORE in Italy. Unfortunately, a high number of subjects with low/intermediate cardiovascular risk develop vascular events and frequently vascular events occur even in patients free of conventional risk factors without inducible myocardial ischemia with stress test. Thus, to improve the recognition of subjects "at-risk", novel screening approaches are needed. Current evidence leaves open several questions concerning the appropriate candidates to pharmacological treatments, the screening procedures, the amount of the burden of CVD that can be effectively reduced, the educational actions that can be delivered, the performance of various type of prevention activities, the cost-effectiveness, the type of groups of general population that should be included in prevention programs etc. We thus designed a primary prevention program focused on new approaches specifically thought to abate costs required to assess CV risk. To this aim, we plan (i) to develop innovative protocols to collect more easily, at low costs and in condition of real-life from people accessing the ambulatories of general practitioners or those attending the ambulatories of IRCCS involved in the study, a set of clinical data useful to estimate the CV risk, (ii) to develop innovative digital technologies for the collection and the secure and automatic transmission of clinical data; (iii) to develop innovative digital technologies for educational purposes; (iv) to involve in the project a consortium of 27 co-operatives of general practitioners (Co.S.); (iv) to involve in the project qualified people from Universities and Scientific Hospitalization and Care Institutes (IRCCS) provided of previous significant knowledge and experience in running similar projects, and of the needed competence for the scientific, epidemiological and economical analysis of the collected data, to assess the cost-effectiveness ratio of the activities undertaken for different screening scenarios. The results will be effectively disseminated towards the health workforce. In addition to data collection, all these actors will cooperate in assessing the effectiveness of different types of therapeutic interventions based on eHealth technologies aimed at reducing specific risk factors (short-term) and vascular events (long-term) through a randomized and controlled study against usual-care. As an expected impact, we believe that participants, physicians and health decision-makers will benefit from the results of this study through a) the implementation and optimization of new CV and cerebrovascular risk prediction tools, b) the increased knowledge about the effectiveness of CV prevention programs based on eHealth technologies —currently relatively scarce in large samples — and c) the consequent optimization of resources currently directed at treating, rather than preventing, these sometimes lethal and often highly debilitating diseases.

STATO DELL'ARTE

Nei Paesi membri dell'Unione Europea, i morti per malattie cardiovascolari (MCV) sono ogni anno circa due milioni, il 42% dei decessi totali. Nonostante la diminuzione della mortalità per cardiopatia ischemica, registrata tra il 1985 e il 2014, stiamo assistendo oggi ad un costante aumento dell'incidenza di tali malattie sia negli uomini sia nelle donne, in quasi tutti i paesi membri dell'UE e in quelli a medio e alto reddito, con conseguenti ricadute sulla spesa sanitaria. In Italia, infatti, la spesa sanitaria cresce del 2.7% l'anno in gran parte a causa di malattie croniche non trasmissibili, tra cui spiccano le MCV, per cui si prevede per il 2040 un raddoppio di tali spese, condizione difficilmente sostenibile dal nostro Sistema Sanitario.

Spesa sanitaria in crescita e aumentato tasso di cronicità e di invecchiamento della popolazione generale, sono tutte condizioni che rischiano di far implodere gli attuali modelli sanitari, i quali devono essere ripensati secondo logiche innovative che conducano ad una sanità sostenibile. Da qui la necessità di dare priorità ad attività di prevenzione con un impiego intensivo di nuove tecnologie, quali sanità digitale, nuove modalità organizzative in campo preventivo e nuove metodologie di informazione/formazione e di comunicazione.

Questo rende improcrastinabile la programmazione di interventi volti a migliorare non solo gli stili di vita scorretti, ma anche a correggere importanti, e progressivamente più frequenti, fattori di rischio quali il diabete (che affligge 58 milioni di adulti nell'Unione Europea - con una previsione al 2045 di 67 milioni di adulti), l'ipertensione arteriosa (più di 160 milioni di soggetti affetti in Europa) e l'ipercolesterolemia (circa il 30% della popolazione europea), fattori che sono modificabili o evitabili rendendo pertanto reversibili le fasi iniziali delle principali malattie cardiovascolari attraverso l'adozione di appropriati interventi. Tutto ciò è di particolare rilevanza perché molti fattori di rischio cardiovascolari sono comuni anche ad altre patologie, in una logica di "common soil".[2] con i grandi killer (cardio-vascolare, neurologico, oncologico) le cui radici "pescano" e interagiscono su uno stesso terreno, sia eziopatogenetico (per le MCV: colesterolo, ipertensione, dieta, fumo, attività fisica, ecc.), sia socio-sanitario e sociale (ambiente, disoccupazione, povertà, ecc.).

Alla luce di questi dati, è stato voluto dal Parlamento, con Atto della Camera dei Deputati del 30 Dicembre 2018 (*allegato A al disegno di legge – Bilancio di previsione dello stato per l'anno finanziario 2019 e bilancio pluriennale per il triennio 2019-2020, A.C. 1334-B*), un progetto di Prevenzione Cardiovascolare che rispondesse a queste esigenze. Il presente progetto propone un cambio di paradigma coniugando la ricerca *digital* con la ricerca convenzionale e affida un ruolo strategico alle tecnologie, rendendo necessaria la presenza di piattaforme informatiche in grado di monitorare e gestire in maniera ottimale tutto il percorso della prevenzione.

L'attuazione di un modello di prevenzione primaria prevede la partecipazione di più attori: i. la persona *in primis*; ii. i medici di medicina generale; iii. i medici specialisti; iv. i *care-givers*; v. le comunità locali, che interagiscono in maniera sinergica grazie al monitoraggio in remoto dei dati in una comunità virtuale, dove è essenziale lo sviluppo di una piattaforma-*hub* digitale. Attorno a tale *hub* ruotano non solo i dati del singolo cittadino (personali e clinici), ma anche quelli relativi all'ambiente in cui vive, al suo stile di vita, all'accessibilità ai servizi e alle relazioni che si generano in essi e da essi.[3] Lo scopo è integrare i dati medici con quelli territoriali, sociali ed economici individuali e di comunità. Questo modello è riconosciuto in ambito internazionale e adottato come fondamentale dal UK NHS-Public Health Service.

A questo proposito, è significativo che in ambito internazionale [es. UK.NHS.PHS] i "rischi comportamentali" (inattività fisica, fumo, colesterolo alto, ipertensione, pressione alta, dieta, l'eccessivo consumo di alcol) e i "fattori sociali e ambientali" (occupazione, alloggio, storia familiare, inquinamento, povertà) siano ritenuti entrambi essenziali in un piano di prevenzione primaria cardiovascolare.

Nello specifico, l'UK N.I.C.E. ha classificato le diverse azioni di prevenzione primaria-secondaria in relazione a costi/risultati attesi, ritenendo dieta, attività fisica e fumo i fattori di rischio su cui lavorare per maggiore efficacia in relazione ai costi, dando anche rilievo alle condizioni socio-economiche e di povertà. Ciò non esclude l'attenzione alla possibile individuazione ad altri indicatori precoci di rischio né la consistente possibilità di ridurre eventi (infarto e *stroke*) controllando la pressione

arteriosa (Nel Regno Unito solo il 35% segue le linee-guida), il colesterolo, la fibrillazione atriale, il pre-diabete e le nefropatie croniche.

Tra i fattori di rischio, l'ipertensione arteriosa è tra le prime tre cause di morbilità e mortalità cardiovascolare e renale in Europa e nel mondo[4], tuttavia, nonostante la disponibilità di farmaci efficaci e ben tollerati,[5] tale condizione è ancora scarsamente controllata, con conseguenti perdite significative di vite umane ed eccessi di disabilità. Le cause di tale fallimento sono molteplici e dipendono per lo più dal fatto che l'ipertensione è frequentemente non diagnosticata in fase precoce, dalla scarsa adesione dei soggetti ipertesi alle modifiche dello stile di vita e al trattamento prescritto e dall'inerzia dei medici nel seguire le linee guida più aggiornate. Pertanto, identificare precocemente la patologia, promuovere la continuità nell'assistenza, ottimizzare l'interazione cittadino-medico e individualizzare il trattamento, sono azioni necessarie al fine di migliorare il controllo di questo importante fattore di rischio.[6-9]

Il diabete mellito di tipo 2 (T2DM) è un'altra delle principali malattie croniche non trasmissibili[10] e, da circa 20 anni, si sta ponendo sempre maggiore attenzione alla sua evoluzione epidemica. La *International Diabetes Federation (IDF)* stima che nel 2017 vi fossero nel mondo 425 milioni di persone con diabete, con una proiezione al 2045 di 629 milioni, mentre il *Global Burden of Disease Study 2017*[11] ha mostrato che nel 2040 il diabete mellito sarà la settima causa di morte. Il peso economico e sociale del diabete è rilevante per le gravi e costose complicanze croniche che può generare, sia micro sia macro vascolari (retinopatia, nefropatia e neuropatia) da annoverarsi fra i principali fattori di rischio per lo sviluppo di complicanze cardiovascolari [12].

Dai primi anni del nuovo millennio sono note strategie per la prevenzione del T2DM di tipo comportamentale. Ad esempio è stato possibile appurare che modificazioni dello stile di vita che determinano calo ponderale (dieta ed attività fisica) sono in grado di ridurre il rischio di sviluppare diabete del 60%. Nei soggetti già diabetici l'obiettivo è ottenere il miglior compenso metabolico per prevenire le complicanze.

È stato inoltre documentato che il diabete mellito di tipo 2 conclamato è preceduto da una condizione clinica, chiamata pre-diabete, caratterizzata da assenza di sintomi. Questa fase del processo patologico è definita da tre principali indicatori di squilibrio del metabolismo glucidico: l'alterata glicemia a digiuno (IFG), la ridotta tolleranza al glucosio (IGT) e la disglycemia (alterati valori di emoglobina glicata – HbA1c). I soggetti affetti da IFG e IGT, che in circa il 30% dei casi possono essere concomitanti, e quelli con disglycemia sono ad elevato rischio di sviluppare T2DM. Lo stesso T2DM è asintomatico nella fase iniziale ed è stato documentato che, generalmente, la diagnosi clinica avviene con un ritardo medio di circa sette anni. Durante questo periodo latente, l'iperglicemia agisce su organi bersaglio, come occhi, reni, nervi e vasi sanguigni; determinando un significativo aumento del rischio di sviluppare complicanze. Questa comparsa silenziosa della malattia è da considerarsi un problema rilevante. Infatti, le fasi precliniche del diabete non sono benigne e circa il 10% dei pazienti sviluppa complicanze ancora prima della diagnosi clinica della malattia stessa. Sulla base di quanto riportato, la diagnosi precoce di pre-diabete e di T2DM è da ritenersi fondamentale per la prevenzione delle sue complicanze. L'implementazione di programmi di screening appropriati, in soggetti a rischio, rappresenta pertanto uno dei primi passi da effettuare per la prevenzione di questo rilevante problema. Va poi sottolineato, che in circa il 30-50% dei casi, il T2DM non è mai diagnosticato. Pertanto, l'individuazione precoce dei soggetti con IGT, IFG, disglycemia e soprattutto di diabete asintomatico è da ritenersi fondamentale in quanto consentirebbe di intraprendere precocemente interventi sullo stile di vita capaci di ritardare la comparsa delle complicanze micro e macrovascolari responsabili di eventi clinici fatali e non fatali e, conseguentemente di migliorare la qualità della vita.

L'ipercolesterolemia è un altro fra i maggiori fattori di rischio modificabili per malattie cardiovascolari, il cui ruolo è ormai documentato da studi genetici, anatomo-patologici, osservazionali e d'intervento. La relazione tra colesterolo e rischio cardiovascolare, tuttavia, non è lineare. Infatti, il rischio tende a crescere in modo esponenziale all'aumentare dei livelli di colesterolo sia in soggetti sani sia in quelli con patologia vascolare conclamata. In base a studi epidemiologici in cui erano confrontati dati relativi al periodo 1998-2002 con dati raccolti nel periodo 2003-2012, la prevalenza

dell'ipercolesterolemia in Italia è aumentata di ~4% negli uomini e di ~10% nelle donne.[9] Tale aumento indica che, nonostante la disponibilità di strumenti efficaci e accessibili per il controllo di questa alterazione metabolica, il problema è ben lontano dall'essere risolto. Un'indagine effettuata sulla popolazione generale adulta, condotta in 23 comuni Italiani dall'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare tra il 2008 e il 2012,[13] ha mostrato, infatti, una prevalenza di ipercolesterolemia (colesterolo totale ≥ 240 mg/dl) del 34% negli uomini e del 36% nelle donne. Lo studio documentava anche che circa il 40% dei soggetti dislipidemicici era del tutto inconsapevole della propria condizione e che circa il 35%, pur avendo ricevuto una diagnosi, non seguiva diete o terapie specifiche adeguate. L'inconsapevolezza può essere rilevata persino in soggetti portatori della forma più severa di ipercolesterolemia genetica, ossia l'ipercolesterolemia familiare, che non è così rara, presentandosi nella popolazione generale nella sua variante eterozigote con una prevalenza compresa tra 1/250 e 1/500 soggetti. La diagnosi precoce, e il relativo intervento correttivo, potrebbero permettere di modificare l'evoluzione naturale di questa malattia genetica relativamente frequente, caratterizzata da un rischio di circa il 50% di sviluppare eventi cardiovascolari maggiori entro i 65 anni di età.[14] Diversi trial clinici hanno inoltre dimostrato che la riduzione dei livelli di LDL-C si associa a riduzioni significative di eventi cardiovascolari maggiori anche in soggetti senza ipercolesterolemia severa ma ad alto rischio cardiovascolare per la presenza di altre condizioni cliniche come l'ipertensione arteriosa (studio ASCOT-LLA)[15] o il diabete di tipo 2 (studio CARDS).[16]

La prevenzione primaria attraverso l'identificazione dei soggetti a rischio, l'adozione di modifiche dello stile di vita e di un'appropriate informazione ai soggetti interessati, combinate con una adeguata correzione farmacologica ove necessario, si è dimostrata un'arma vincente nel diminuire la crescita di queste tre importanti condizioni di rischio, pertanto, sviluppare interventi di prevenzione primaria volti a combattere efficacemente i diversi fattori di rischio nella popolazione è un intervento fondamentale per la prevenzione primaria di eventi quali infarto del miocardio (MI) e ictus. Contemporaneamente emerge sempre più che un'attività di prevenzione primaria ha effetti sull'incidenza e sulla progressione di patologie diverse, agendo su processi rilevanti per più patologie (infiammazione ecc.) e su fattori di rischio (alimentazione scorretta, scarsa attività fisica, condizioni sociali inadeguate) che influenzano l'insorgenza e la progressione di più patologie (cardiovascolari, oncologiche, neurologiche). A parziale conferma dell'importanza dell'alimentazione possono essere citati gli effetti positivi della dieta mediterranea.[17] La dieta mediterranea, infatti, rappresenta uno stile di vita virtuoso in grado di ridurre il rischio non solo delle malattie cardiovascolari, ma anche dei tumori, delle malattie neurodegenerative, e più in generale, di condizioni metaboliche importanti come diabete, ipertensione e dislipidemia. Nonostante queste chiare evidenze, il livello di adesione a questo pattern alimentare salutare, va sempre più riducendosi persino in Italia. Risulta necessario, pertanto, in un programma di prevenzione primaria efficace, valutare il livello di adesione alla dieta mediterranea con uno strumento digitale di facile utilizzo per i medici di medicina generale e con un percorso di prevenzione mirato, che tenga conto del livello di adesione alla dieta mediterranea iniziale e delle esigenze specifiche del singolo soggetto.

Tra gli stili di vita dannosi assume rilievo sempre maggiore il fumo di sigaretta, che influisce su tutte le fasi della malattia. Lo sviluppo di nuovi approcci preventivi è anche reso necessario dall'evidenza sperimentale che gli attuali strumenti per la valutazione del rischio cardiovascolare (CV) hanno una capacità predittiva non ottimale. Inoltre, diverse indagini epidemiologiche sulla prevalenza ed incidenza di malattie cardiovascolari in Italia hanno sottolineato come l'efficacia delle usuali modalità di intervento sui fattori di rischio convenzionali sia decisamente insoddisfacente. Pertanto, un'accurata identificazione degli individui "a rischio" e l'elaborazione di efficaci interventi per combattere i diversi fattori di rischio cardiovascolare rappresentano sfide fondamentali che è ormai indispensabile affrontare.

Anche l'identificazione di nuovi marcatori di rischio, inclusi quelli genetici o socio-economici, richiede attenzione, sulla base del fatto che anche un elevato numero di soggetti con rischio cardiovascolare basso/intermedio sviluppano eventi vascolari e, abbastanza frequentemente, gli eventi vascolari si verificano persino in soggetti privi di fattori di rischio convenzionali. Tra questi fattori di rischio emergenti ricopre un posto importante la presenza di alterazioni della durata e della qualità del

sonno. Crescente, infatti, è l'evidenza scientifica su come un sonno di durata insufficiente e la presenza di alterazioni della qualità del sonno (ad esempio, russamento e apnee notturne), aumentino significativamente il livello di rischio cardiovascolare. Questo avviene sia attraverso un aumento diretto dell'attività nervosa simpatica che attraverso la facilitazione della comparsa di altri fattori di rischio favoriti da tali alterazioni, quali l'ipertensione arteriosa, spesso resistente in questi casi, e la comparsa di sindrome metabolica, pre-diabete e diabete.[18-20]

La stima del rischio cardiovascolare, in individui apparentemente sani, costituisce inoltre, il punto di partenza per la prevenzione primaria delle MCV sia nelle linee guida della Società europea di cardiologia (ESC)/Società Europea di Ipertensione (ESH) che dell'American College of Cardiology (ACC) e dell'American Heart Association (AHA). Gli score di rischio utilizzati, quali il Systemic Coronary Risk Estimation (SCORE) implementato dall'ESC per la predizione degli eventi fatali cardiovascolari e l'Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) raccomandato da ACC ed AHA per la predizione del 1° evento (fatale e non fatale) cardiovascolare a 10 anni sono basati sui fattori di rischio cardiovascolari tradizionali quali età, colesterolemia, pressione arteriosa, abitudine tabagica, presenza/assenza di diabete mellito.[21] Entrambi gli score, tuttavia, non considerano il ruolo di altre variabili, quali ad esempio quelle personali come la familiarità per esordio giovanile di malattie cardiovascolari, lo stato socio-economico, ecc.).

Inoltre, sebbene gli algoritmi basati sulla valutazione dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolare si siano dimostrati utili allo scopo di predire il rischio di eventi cardiovascolari di un dato soggetto, la loro accuratezza varia considerevolmente all'interno della popolazione generale, ed in particolare essi non sono in grado di definire in modo ottimale il così detto "rischio intermedio". Oggi, tuttavia, sappiamo che è possibile, anche sulla base di quanto suggerito dalle linee guida, riclassificare in modo corretto i soggetti a rischio intermedio aggiungendo ulteriori indagini, prevalentemente di carattere vascolare, quali quelle di imaging (ad esempio il "coronary calcium score" misurato mediante tomografia computerizzata (CAC), la presenza di alterazioni del sonno, la presenza di placche aterosclerotiche valutate mediante ecodoppler), l'ankle-brachial index (ABI), gli aneurismi dell'aorta addominale e degli assi iliaci, e altre variabili biologiche. A questo proposito è fondamentale ricordare che nei soggetti a rischio intermedio le linee guida sia dell'AHA sia europee suggeriscono in aggiunta al controllo dei fattori di rischio noti sopradescritti di porre l'attenzione a indicatori vascolari quali la presenza di placche arteriose, l'ispessimento medio intimale carotideo e il calcium score.[22-24]

La prevenzione rappresenta uno strumento essenziale per la salute pubblica quando in grado di precedere qualsiasi manifestazione clinica di una patologia sottostante, come esaurientemente discusso in un documento pubblicato nel 2018 da un gruppo di Società Scientifiche Italiane.[9] In tale contesto, l'evoluzione della ricerca scientifica e della pratica clinica, così come della tecnologia delle comunicazioni, offre ogni giorno di più la possibilità di sviluppare nuovi approcci alla promozione della Salute Pubblica, alla prevenzione e al trattamento delle malattie cardiovascolari. Tali approcci devono essere basati su percorsi causali che tengano conto di diversi aspetti per ogni individuo. Tra questi sono da considerare aspetti tipicamente "umani" quali il livello di alfabetizzazione sanitaria (*health literacy*), la consapevolezza della propria condizione di rischio, il reale desiderio di ottenere un livello di salute migliore, le conoscenze sulle azioni preventive che è possibile intraprendere e su come realizzarle in forma sicura, la fiducia nella propria capacità di realizzare azioni preventive (*self-efficacy*), il convincimento o meno che il proprio comportamento possa davvero avere un'influenza significativa sul proprio futuro sanitario (*response-efficacy*) e la capacità individuale di prendere decisioni, come ad esempio la difficoltà di prendere decisioni a meno che non si veda un risultato eclatante a breve termine (*psychology of doing nothing*). Tutti questi aspetti dipendono fortemente dalle credenze personali (es. fatalità), da convinzioni infondate (es. *apprensione ad assumere farmaci tout-court*), da caratteristiche psicologiche (es. ansia, depressione, isolamento sociale) e, ultimo ma non meno importante, dalla possibilità economica di seguire le raccomandazioni ricevute (es. *alimentarsi più correttamente, acquistare i farmaci, partecipare a attività sportive, ecc.*). Interventi educazionali rivolti verso tutti questi aspetti giocano un ruolo determinante sul successo dei programmi di prevenzione implementati.

Inoltre, è anche da considerare la stretta relazione tra il patrimonio genetico, l'ambiente circostante e stili di vita. Questi aspetti devono tradursi in interventi preventivi multidimensionali dove le informazioni, anche in ambito molecolare, genetico ed epigenetico e di bioinformatica diventano non solo utili ma addirittura indispensabili per migliorare la comprensione dei meccanismi delle malattie. Queste conoscenze, permettendo una diagnosi precoce e la scelta della migliore terapia, nella prospettiva di una nuova "medicina di precisione", saranno sicuramente in grado di contribuire nella prevenzione dell'insorgenza delle malattie cardiovascolari conclamate.

PREVENZIONE PRIMARIA CARDIOVASCOLARE: ESIGENZE DA SODDISFARE

Il primo aspetto da realizzare concerne lo sviluppo di strategie di prevenzione per individuare chi è a rischio di sviluppare una malattia cardiovascolare col fine ultimo di aumentarne gli anni di "vita in salute". Queste strategie devono essere basate su nuovi modelli concettuali che prevedano la collaborazione tra agenzie governative e organizzazioni professionali, ambiente di lavoro, sistema sanitario (territoriale, ospedaliero e le riabilitazioni), la comunità e che tengano conto dell'ambiente domestico dei singoli individui.[25]

La promozione di politiche sanitarie volte a guadagnare anni di vita in salute attraverso la prevenzione (e quindi l'interruzione della transizione dalla salute alla malattia cronica, che prevede diversi livelli di intervento - globale, nazionale, di comunità, familiare ed individuale) è una vera e propria rivoluzione che deve basarsi sulle **4P**, per una medicina che sia: **P**redictiva, **P**reventiva, **P**ersonalizzata e **P**artecipativa.[26] Pertanto, gli interventi di prevenzione in campo cardiovascolare devono essere: **Predictivi** delle disfunzioni e dei precursori delle malattie in uno stadio precoce; **Preventivi** - per l'eliminazione precoce dei fattori di rischio; **Personalizzati** - sulla base delle informazioni disponibili per ogni individuo, incluse quelle genetiche, socio-economiche ecc.; **Partecipativi** - anche grazie all'impiego di mezzi di comunicazione e al dinamico e rapido progresso delle tecnologie oggi disponibili.

UNITÀ OPERATIVE PARTECIPANTI ALLO STUDIO

Allo studio partecipano 16 Unità Operative (UO) che costituiscono un team di ricerca per il raggiungimento degli obiettivi di progetto con esperienza documentata in Prevenzione Primaria Cardiovascolare (ALLEGATI 1 e 2).

OBIETTIVO GENERALE DEL PROGETTO

Il progetto, in linea con il concetto di prevenzione quale risorsa strategica del sistema sanitario, si propone di sviluppare strategie innovative efficaci mirate all'identificazione di soggetti a rischio cardiovascolare e di effettuare interventi di prevenzione volti ad aumentare gli anni di "vita in salute" attraverso interventi personalizzati e partecipativi basati su l'impiego di tecnologie digitali e sull'implementazione di corretti stili di vita. La possibilità di estendere la prevenzione ad un'ampia fascia della popolazione si basa su efficaci modalità organizzative che impiegano tecnologie informatiche di telemedicina e di moderni mezzi di comunicazione tra medico e cittadino, da sviluppare e verificare sul campo.

In particolare ci si propone di realizzare interventi efficaci di prevenzione primaria, personalizzata, precisa e partecipativa compatibili con le risorse disponibili affidando un ruolo strategico alle tecnologie in grado di gestire tutto il sistema in maniera efficiente e di superare i modelli attualmente impiegati fortemente eterogenei. Ruolo importante sarà giocato anche dagli interventi previsti di *empowerment*, dall'informazione e dall'educazione che rappresenteranno uno strumento utile al cittadino per tutelare razionalmente la propria salute e agli operatori sanitari, per la creazione di un substrato di conoscenza più articolata e innovativa conseguente da nuova ricerca.

OBIETTIVI SPECIFICI

- sviluppare nuove procedure di screening e definire la quota di malattie cardiovascolari che può essere efficacemente ridotta dagli interventi;
- definire nuovi strumenti per l'identificazione del rischio cardiovascolare utilizzando database già disponibili e in evoluzione, nonché tecniche di analisi innovative;

- ottimizzare le attività di prevenzione nei diversi tipi di popolazione generale che possono essere inclusi nei programmi di prevenzione (studi di comunità, medicina del lavoro ecc.);
- Identificare i candidati più appropriati su cui effettuare attività di prevenzione costo/efficaci;
- sviluppare strategie di intervento moderne ed efficaci basate non solo sul controllo dei fattori di rischio (convenzionali e non), ma anche su attività educazionali relative ad aspetti riguardanti la sfera socioeconomica, psicologica, percettiva, ecc., da implementarsi sia attraverso l'utilizzo di media, sia attraverso l'intervento diretto dei medici di base nei confronti dei loro assistiti. A tal fine, si intende realizzare una piattaforma dedicata alle attività di comunicazione e identificare/validare nuove tecnologie di comunicazione e di Information Technology utili al monitoraggio, all'educazione e alla gestione remota dei fattori di rischio cardiovascolari e alla rilevazione degli stili di vita. Inoltre, si intende realizzare piattaforme di telemedicina specificamente disegnate per migliorare la comunicazione fra MMG, cittadini, strutture del SSN, Ministero della Salute, IRCCS e Società italiana per la salute digitale e la telemedicina;
- generare e validare strumenti di mHealth (App) disegnati per monitoraggio, educazione e gestione remota dei più importanti fattori di rischio ad oggi conosciuti e strumenti di mHealth (App) per il monitoraggio, l'educazione e la gestione remota di fattori legati ad aspetti della sfera umana - health literacy, self-efficacy, response-efficacy ecc.;
- sviluppare/validare nuovi algoritmi per la stima del rischio cardiovascolare, anche basati sull'impiego di reti neurali artificiali, che consentano un significativo risparmio di risorse a parità di performance. Saranno pertanto effettuate simulazioni di performance di algoritmi innovativi sfruttando database già esistenti;
- quantificare costi ed efficacia degli interventi.

Il progetto prevede la raccolta in Italia di dati in un campione di soggetti molto ampio e la successiva raccolta di dati di follow-up utili per definire/rifinire la stima del rischio cardiovascolare globale. A tale scopo, i soggetti saranno reclutati in parte dai MMG e in parte direttamente da unità dedicate e specializzate afferenti agli IRCCS della Rete Cardiologica, assicurandosi di effettuare una campionatura omogenea. Inoltre, il progetto prevede lo sviluppo e l'applicazione di strategie e strumenti, incluse le nuove tecnologie digitali e di "mHealth", che permettano di raccogliere il maggior numero di dati possibile con costi e tempi relativamente ridotti e, allo stesso tempo, effettuare interventi mirati alla correzione dei fattori di rischio tramite l'educazione dei partecipanti e l'ottimizzazione della gestione clinica di tali fattori da parte dei MMG e degli specialisti.

La diffusione dei telefoni cellulari offre la possibilità di implementare interventi efficaci di mHealth su grandi popolazioni. In uno studio del 2013, pubblicato sul *Lancet Diabetes Endocrinology*, è stato dimostrato che la prevenzione del diabete mellito, basata su mHealth, rappresenta un metodo di facile applicazione e con buon rapporto costo-efficacia in grado di ridurre l'incidenza del diabete mellito dal 27% al 18%. [27] Il buon rapporto costo-efficacia era documentato dall'esiguo numero di soggetti su cui intervenire per prevenire un nuovo caso di diabete (number needed to treat - NNT = 11), valore da considerarsi estremamente vantaggioso.

Analogamente, è stato dimostrato che anche l'ipertensione arteriosa, può essere più efficacemente gestita e controllata con tecniche di medicina digitale ed in particolare di "mHealth". Il telemonitoraggio dei valori di pressione arteriosa automisurati a domicilio si è rivelato infatti un intervento utile a coinvolgere maggiormente i soggetti ipertesi nella gestione della loro condizione, con un aumento dell'aderenza alle raccomandazioni sullo stile di vita e al trattamento farmacologico prescritto. Ad esempio, è stato recentemente pubblicato uno studio pilota effettuato con un gruppo di MMG della zona Nord di Milano dove si confrontava la gestione convenzionale dell'ipertensione, basata solo su visite ambulatoriali, con un intervento integrato con la telemedicina. [28] Tale intervento comprendeva la trasmissione in remoto dei valori di pressione arteriosa misurati a domicilio, insieme ad interventi di educazione e counselling dei soggetti ipertesi con tecniche di telemonitoraggio basate sulla medicina digitale che permetteva una migliore interazione medico-assistito tramite una applicazione per smartphone (ESH CARE App). Lo studio mostrava un aumento del numero di soggetti in cui si otteneva un controllo dell'ipertensione con l'approccio di medicina digitale integrato, rispetto al gruppo di controllo trattato con l'approccio convenzionale. [28]

Alla stesura del protocollo di ricerca hanno contribuito ricercatori altamente qualificati afferenti agli IRCCS della Rete Cardiologica, associazione promossa dal Ministero della Salute che si propone di favorire la cooperazione tra Istituti impegnati in ambito cardiovascolare, con la collaborazione del Consorzio Sanità di medici di medicina generale (Co.S.), della Società italiana per la salute Digitale e la telemedicina e della Fondazione Romeo ed Enrica Invernizzi di Milano. Tale gruppo di progetto garantisce le competenze necessarie non solo per effettuare gli studi previsti e l'analisi dei dati raccolti, ma anche per identificare determinanti precoci di rischio cardiovascolare e caratteristiche individuali, incluso quelle genetiche, socio-economiche, psicologiche e della sfera tipicamente "umana" necessarie per implementare interventi preventivi personalizzati.

INNOVAZIONE

Nel corso degli ultimi anni sempre maggiore attenzione si sta rivolgendo verso la medicina digitale e telemedicina che mira a diversificare le cure per ogni singolo individuo in modo da insistere sulle caratteristiche peculiari di ciascun individuo, anche di tipo psicologico e socioeconomico, per disegnare una medicina sempre più personalizzata non solo attraverso lo studio di meccanismi molecolari ma anche attraverso la valutazione di caratteristiche legate alla persona e non solo al singolo fattore di rischio e/o malattia. Il presente progetto si inserisce appieno in tale ottica, andando ad implementare un approccio multidimensionale al problema del rischio cardiovascolare globale e mettendo insieme diversi approcci specialistici. In particolare, lo studio prediligerà un approccio traslazionale nel quale ricerca sperimentale e clinica procederanno di pari passo. Pertanto, il progetto, declinando il paradigma della "smart community", affronterà la prevenzione con una visione olistica delle problematiche e delle soluzioni che ruotano intorno al cittadino stesso e alle sue esigenze non esclusivamente mediche. Esso promuoverà il connubio fra ricerca basata sull'impiego delle tecnologie digitali e quella basata su approcci più tradizionali e affiderà un ruolo centrale all'utilizzo del digitale, come strumento per la gestione ottimale dei percorsi terapeutici in grado di superare i modelli regionali, oggi fortemente eterogenei.

I principali elementi che contraddistinguono il progetto a livello innovativo sono:

1. **di processo:** il progetto propone di superare i silos esistenti, ad ogni livello, per raggiungere la massima integrazione possibile tra gli enti di ricerca coinvolti e lungo la filiera territoriale allo scopo di far circolare i dati senza alcuna barriera, nel rispetto delle normative vigenti. Esso propone l'impiego di nuove modalità di produzione e sviluppo di servizi, basate sulla partecipazione di molteplici attori sociali (es: medici di medicina generale e medici e ricercatori di IRCCS) che, collaborando, potranno contribuire alla creazione e all'ottimizzazione di un nuovo sistema di welfare di cui saranno contemporaneamente promotori e fruitori. Innovativo, in tale contesto, sarà l'utilizzo di strumenti eHealth e mHealth anche di tipo comunicativo ed educativo;
2. **di risultato:** il progetto mira alla produzione di outcome misurabili che porteranno al conseguimento del cosiddetto "risultato sociale". Il potenziale impatto di questa pratica innovativa sul contesto sociale sarà tanto più elevato quanto più sarà inclusivo il processo di coinvolgimento della comunità e dei beneficiari, che dovranno cooperare secondo modelli necessariamente in continua evoluzione e che potranno e/o dovranno essere ottimizzati in corso d'opera;
3. **sociale:** il progetto risponde a specifici bisogni sociali e favorisce l'integrazione tra MMG e centri di ricerca cardiologici. Nello specifico, propone schemi di attenzione al benessere e alla salute del cittadino e della popolazione focalizzando l'attenzione non solo sul soggetto in ambito strettamente sanitario ma anche, e soprattutto, alla popolazione e al cittadino nel contesto di vita quotidiana e su comunità specifiche quali aziende, donatori di sangue, o più semplicemente soggetti afferenti a farmacie ecc.;

Il progetto, inoltre, favorirà la collaborazione permanente tra i MMG e i centri di ricerca di provata esperienza, permetterà il trasferimento di competenze tra gli operatori sanitari e la diffusione di tecnologie (es applicativi eHealth) all'avanguardia ed infine permetterà di introdurre nel contesto

della ricerca clinica nazionale ed internazionale i MMG e le farmacie, avvantaggiandosi della loro straordinaria distribuzione capillare sul territorio.

L'innovazione e la creatività sono elementi chiave per la competitività delle realtà nazionali ed internazionali; non è un caso che negli ultimi anni l'Unione Europea, per sostenere l'innovazione, abbia aumentato notevolmente l'ammontare degli investimenti nella produzione di conoscenza, cercando di sostenere la trasformazione delle idee in occupazione e crescita. Nell'ottica dell'economia globale, la creazione di nuova conoscenza è fondamentale per allargare il bacino di potenziali beneficiari che possono usufruire dei trattamenti innovativi sviluppati. Lo sfruttamento della nuova conoscenza prodotta nel progetto permetterà, di valorizzare l'investimento effettuato in ricerca, sviluppo e nuovo know-how potenzialmente in grado di agire successivamente su catene produttive di ampio respiro e favorendo una distribuzione su larga scala, nel rispetto della proprietà intellettuale.

SVILUPPO DEL PROGETTO

Il progetto prevede la realizzazione di un programma di prevenzione primaria i cui cardini si basano sull'uso di strumenti mediatici e digitali per ottimizzare l'identificazione dei soggetti a rischio di malattie cardiovascolari e sullo sviluppo e la realizzazione di attività educazionali mirate alla sensibilizzazione della popolazione nei confronti dell'importanza della prevenzione primaria.

L'esecuzione delle attività progettuali potranno essere monitorate attraverso la consultazione del sito web ufficiale che verrà realizzato allo scopo di dare visibilità al Progetto e fornire informazioni facilmente reperibili e tagliate a misura dei diversi utenti.

I programmi di prevenzione primaria si svilupperanno sul territorio nazionale. In particolare, sarà arruolata un'ampia popolazione di soggetti che afferisce sia agli ambulatori di medicina generale sia agli IRCCS della Rete Cardiologica, allo scopo di reclutarne un numero il più ampio possibile mantenendo un equilibrio quantitativo tra le regioni italiane. In particolare i soggetti saranno arruolati tramite i MMG, tra cui quelli associati in cooperative afferenti a Co.S. e tramite gli IRCCS che recluteranno soggetti afferenti a poliambulatori, centri diagnostici, centri donatori di sangue, presidi ospedalieri, popolazioni aziendali, popolazione generale e farmacie.

Gli IRCCS saranno, inoltre, strettamente coinvolti nello sviluppo e nell'utilizzo delle piattaforme informatiche e di salute digitale, allo scopo di creare una rete di comunicazione efficace tra MMG e i medici degli IRCCS. Il progetto prevede anche l'integrazione di tali piattaforme ed il loro collegamento con una interfaccia di mHealth (App per smartphone) dedicata alla popolazione a scopo educativo e di ulteriore raccolta dati nella vita quotidiana. Saranno, inoltre, invitati a collaborare al progetto, con finanziamenti esterni al programma, altri enti e strutture pubbliche o private. Il progetto prevede la messa in comunicazione di piattaforme già esistenti quali la Piattaforma dati della Rete Cardiologica, realizzata in collaborazione con il Consorzio di Bioingegneria e Informatica Medica – CBIM, la piattaforma fornita da Co.S., un'interfaccia a disposizione degli MMG, il tool "Sinapsis", che permette anche la comunicazione con lo specialista e la ESH Care App, sviluppata da YouCo in collaborazione con l'Istituto Auxologico.

Di seguito sono descritti le principali piattaforme e gli applicativi che si intende realizzare e/o sviluppare nel progetto:

Piattaforme per l'educazione dei cittadini alla prevenzione delle malattie cardiovascolari, basate su mHealth (App), che nasceranno dal prototipo rappresentato dalla sezione dedicata agli adulti della App "ESH CARE", saranno disegnate per l'educazione dei cittadini alla prevenzione delle malattie cardiovascolari attraverso l'identificazione e la correzione dei fattori di rischio e le relative modifiche dello stile di vita. Le stesse App serviranno anche a) per la raccolta di variabili di interesse legate al rischio cardiovascolare; b) per il collegamento tra medici di medicina generale, medici

specialisti, cittadini e pazienti e c) per favorire l'interazione tra le diverse piattaforme digitali per la gestione della salute realizzate.

Nuova piattaforma per la gestione dei fattori di rischio. La App "ESH CARE", la cui forma corrente è focalizzata solo sull'ipertensione, sarà aggiornata con nuovi contenuti volti alla gestione di diabete e dislipidemie, sovrappeso, abitudine al fumo, sedentarietà e disturbi del sonno. Saranno create sezioni separate per i vari fattori di rischio (es. diabete e dislipidemia), inserendo sezioni educazionali su questi argomenti e sezioni per il monitoraggio nel tempo.

La realizzazione di questa piattaforma consentirà la diffusione di contenuti educazionali su argomenti quali diabete e ipercolesterolemia e di creare un link con le piattaforme della Rete Cardiologica e di Co.S.. Questa piattaforma infine, consentirà di creare un nuovo modello organizzativo per un'ottimale prevenzione cardiovascolare incentrato sul miglioramento della comunicazione tra MMG e specialisti e sull'utilizzo da parte del soggetto coinvolto nello studio della soluzione mHealth quale strumento di educazione e di telemonitoraggio.

Applicativo eHealth per la sensibilizzazione sugli stili di vita virtuosi nelle scuole. Questo applicativo prende spunto dal programma "Training and food game 4 all" di ATS Milano, che ha lanciato il tema della prevenzione nella scuola secondaria di secondo grado. Seguendo le orme di questo programma, nel presente progetto si intende in parte utilizzare quanto già realizzato e in parte implementare nuovi strumenti per creare un nuovo applicativo, basato su attività di tipo sostanzialmente ludico, che permetta, giocando, di effettuare attività educazionali volte a diffondere nelle scuole la cultura sulle abitudini alimentari e stili di vita sani per la tutela del benessere individuale. L'applicativo è basato su strumenti innovativi e media, ormai entrati nel quotidiano dei giovani, come App, radio locali e social network. L'applicativo è pensato per coinvolgere anche insegnanti e genitori, al fine di promuovere una nuova cultura di condivisione generazionale delle scelte.

Applicativo eHealth per la sensibilizzazione sugli aspetti alimentari. L'applicativo ha come obiettivo quello di educare famiglie e giovani alla creazione di menù "sani" coerenti con le raccomandazioni dell'OMS. Nello specifico, si cercherà di sensibilizzare gli utenti sugli aspetti alimentari, mediante un sistema di diete specifiche pensate con lo scopo di far acquisire abitudini alimentari sane ai giovani e ai soggetti appartenenti a fasce sociali svantaggiate, dove, come è noto, sono più frequenti i problemi correlati all'alimentazione (es. obesità e sindrome metabolica) sin dalle prime decadi di età.

Applicativo eHealth per il monitoraggio degli stili di vita di soggetti in prevenzione primaria. L'applicativo prende spunto da una soluzione mHealth (App) già esistente, denominata Metabolink, realizzata per monitorare gli stili di vita di pazienti affetti da patologie croniche. Nel presente progetto si intende modificare tale soluzione per renderla idonea al monitoraggio di soggetti in prevenzione primaria. Il programma contempla l'adozione di modelli assistenziali innovativi che, oltre alla partecipazione attiva del paziente, prevedono la raccolta di informazioni sanitarie (abitudini alimentari, farmaci assunti, attività fisica praticata, parametri fisiologici ecc.) da inviare al proprio medico affinché questo possa utilizzarle sia per personalizzare l'attività di prevenzione, correggere lo stile di vita e i fattori di rischio dannosi con lo scopo di rallentare l'insorgenza di patologie cardiovascolari, sia per identificare nuovi aspetti dello stile di vita che potrebbero essere correlati all'insorgenza e al decorso delle patologie cardiovascolari.

Piattaforma di telemedicina per la prevenzione del sovrappeso e dell'aumento precoce della pressione arteriosa. Un prototipo di questa piattaforma di mHealth, la sezione della attuale App "ESH CARE" dedicata ai bambini, sarà sviluppata e potenziata con informazioni educazionali e indicazioni sui livelli di riferimento della pressione arteriosa attraverso tabelle aggiornate. Sarà inoltre

inserito un link a nuovi *wearable devices* per il monitoraggio dell'attività fisica, dei parametri vitali e della durata del sonno in modalità interattiva anche in soggetti giovani. Tramite la piattaforma saranno infatti monitorati ed evidenziati eventuali disturbi del sonno e diffuse informazioni dettagliate per un'alimentazione corretta e sulle diverse soluzioni per aumentare il grado di attività fisica.

Piattaforma web multifunzione. La piattaforma integrerà diversi strumenti digitali tra cui video tutorial illustrativi, agenda digitale, Personal Electronic Health Record (PEHR), decisional support tool, automatic reporting e strumenti per il coaching. Di particolare rilevanza è il PEHR, un tool di raccolta dati che consente di ottenere, previa firma digitale del consenso informato e utilizzando test validati e/o domande ad hoc, informazioni riguardanti dati anagrafici, fisiologici, comportamentali, clinici e psicologici, utili alla costruzione di un piano personalizzato di coaching e all'identificazione di barriere individuali che impediscono al cittadino di aderire alle iniziative di prevenzione cardiovascolare.

Al primo contatto (tempo basale), l'interfaccia proporrà all'utente la compilazione di "tutti i campi" mentre al 12° mese solo la compilazione delle variabili "modificabili", oggetto dell'intervento. Alla fine del 7° anno il sistema proporrà solo la compilazione degli eventi vascolari avvenuti.

La piattaforma inoltre prevede strumenti digitali di coaching per attuare la prevenzione personalizzata nel "gruppo di intervento" quali tutorials e audiovideo sul controllo dei fattori di rischio e sugli stili di vita, "pillole" di informazione, motivazione, promemoria, ricette e suggerimenti inviati attraverso App, SMS o e-mail con periodicità prestabilita e personalizzabile.

Il progetto prevede inoltre anche la realizzazione di campagne educazionali volte a migliorare il raggiungimento di parametri soglia riportati dalle Linee Guida e campagne educazionali rivolte alla popolazione generale effettuate mediante l'utilizzo di materiale informativo/educativo e di testi dedicati riguardanti soprattutto l'importanza dei rapporti tra rischio cardiovascolare, sonno, alimentazione e variabili psicosociali in formato sia cartaceo sia veicolato attraverso App/web. Saranno infine realizzati specifici interventi di educazione sanitaria all'interno delle scuole, con lo scopo di realizzare programmi di prevenzione primaria precoci, volti al controllo di sovrappeso/obesità, ipertensione e diabete.

ARRUOLAMENTO

Nella casistica reclutata dai MMG, saranno raccolte informazioni su anagrafica, parametri antropometrici (peso, altezza e circonferenza addominale), fattori di rischio convenzionali (pressione arteriosa, quadro lipidico ed emoglobina glicata), in modo semplice, standardizzato e strutturato. Saranno calcolati diversi score di rischio (es. Findrisc e Progetto Cuore), e saranno proposti diversi questionari per la valutazione delle condizioni socio-economiche, psicologiche ecc.

Per verificare l'efficacia degli interventi effettuati, i soggetti saranno randomizzati, dopo stratificazione per area geografica di appartenenza e per altri parametri identificati come pertinenti (es, area urbana o rurale ecc.), in due gruppi:

1. **gruppo di controllo:** seguito con l'approccio convenzionale (*usual-care*) basato su visite periodiche e rispettando l'usuale programmazione dettata dalle regole della medicina generale;
2. **gruppo di intervento:** a cui alla "usual-care", saranno aggiunti interventi terapeutici, nutrizionali e di promozione dell'attività fisica mediante l'utilizzo di tecniche di medicina digitale e di mHealth (incluse App per smartphone).

Tutti i soggetti reclutati, saranno rivisti a breve termine (dopo 12 mesi) per verificare l'efficacia degli interventi terapeutici ed educazionali effettuati (es. interventi su aspetti nutrizionali, promozione dell'attività fisica, cessazione del fumo ecc.) sugli endpoint a breve termine, ossia sulla riduzione dei principali fattori di rischio cardiovascolari quali ipertensione, diabete e ipercolesterolemia. Qualora fosse reso possibile, i partecipanti saranno rivisti anche dopo 7 anni, per la validazione dell'efficacia degli stessi interventi su endpoint a lungo termine ossia su incidenza di eventi vascolari maggiori, quali infarto miocardico, ictus, TIA, nuove diagnosi di angina e di arteriopatie periferiche, ospedalizzazioni per malattie cardiovascolari, necessità di rivascolarizzazioni, ecc. In caso di eventi fatali, le informazioni saranno ottenute contattando i familiari dell'assistito, oppure attraverso i registri

sanitari regionali e, per alcune casistiche, tramite anagrafi comunali, dati di accesso alle strutture sanitarie e schede SDO.

Si prevede che l'arruolamento dei soggetti da parte degli MMG associati a Co.S. possa avvenire in Piemonte, Lombardia, Veneto, Emilia Romagna, Liguria, Toscana, Abruzzo, Lazio, Campania, Calabria, Sicilia, mentre un altro congruo numero di soggetti sarà reclutato dall'IRCCS Neuromed in altre regioni.

Nei soggetti arruolati nelle coorti afferenti agli IRCCS, oltre a valutare l'efficacia di interventi terapeutici basati su tecnologie eHealth già descritti per le attività degli MMG, saranno anche valutate: la capacità predittiva di fattori di rischio convenzionali, dei fattori socio-economici e di diversi fattori legati allo stile di vita, e le barriere individuali che impediscono l'accesso alla prevenzione cardiovascolare ecc..

La dimensione del campione è stata calcolata sull'endpoint a lungo termine (eventi cardiovascolari). In base ai dati, rilevati su un campione di circa 1000 italiani (~50% donne) di età compresa tra 55 e 79 anni (gruppi italiani dello studio IMPROVE[29]), è possibile stimare un'incidenza annuale (per 1.000 persone, per anno) di circa 12 eventi clinici maggiori. Applicando questo tasso al campione totale è stata effettuata la seguente stima della dimensione del campione:

se ognuno dei 500 medici arruolasse 100 assistiti (50 donne e 50 uomini) si otterrebbe un campione di 50.000 assistiti. Con tale numerosità, assumendo un tasso di incidenza di 0.0116/anno ci si attende un totale di 3937 eventi in 7 anni. Tale campione è sufficiente per rilevare come significativo ($\alpha=0.05$) e con una potenza dell'80%, una riduzione del rischio cardiovascolare nel "gruppo di intervento" pari al 8.5% rispetto a quanto osservabile nel gruppo 'usual care' (Hazard Ratio=0.915). È da sottolineare che la dimensione del campione stimata sugli eventi vascolari a 7 anni è sicuramente sovrastimata per valutare gli endpoint intermedi (effetto dell'intervento su fattori di rischio specifici), pertanto, gli endpoint intermedi saranno valutati in sottogruppi appropriatamente dimensionati.

Nelle popolazioni arruolate negli IRCCS, saranno anche valutate una serie di marcatori supplementari, ad esempio marcatori di tipo infiammatorio ed alcuni indici di danno d'organo. In sottogruppi specifici saranno effettuati anche programmi personalizzati di attività fisica.

INTERVENTO: MODALITÀ DI RANDOMIZZAZIONE

La randomizzazione dei gruppi di intervento sarà effettuata con due diverse modalità a seconda che l'intervento sia eseguito sui soggetti arruolati dagli IRCCS in collaborazione con gli MMG o dagli IRCCS stessi. Per quanto riguarda gli MMG, la randomizzazione sarà effettuata stratificando i centri di arruolamento per città, per area (urbana, periferica, di montagna) e per altri fattori pertinenti. Per quanto concerne i soggetti reclutati direttamente dagli IRCCS la randomizzazione avverrà direttamente sui soggetti afferenti a ciascun IRCCS.

INDICATORI DI RISULTATO

Saranno considerati tre classi di indicatori di risultato.

La prima classe si riferisce alle analisi delle variabili rilevate all'arruolamento che serviranno per la stratificazione e la randomizzazione (basale). Questi indicatori serviranno per la stima della prevalenza dei diversi fattori di rischio e delle condizioni valutate nelle diverse casistiche reclutate. Gli stessi variabili saranno anche utilizzate come covariate di aggiustamento nelle analisi volte a valutare gli indicatori della seconda e terza classe di seguito descritti.

La seconda classe, rilevabile a medio termine (follow-up di 12 mesi), si riferisce agli indicatori emersi dalle analisi volte a valutare, nei vari gruppi randomizzati, l'efficacia degli interventi effettuati su surrogati di eventi, ossia sui fattori di rischio.

La terza classe, rilevabile a lungo termine (7 anni), dipendente dall'estensione dello studio, è volta a valutare l'efficacia degli interventi effettuati sull'incidenza di eventi cardiovascolari fatali e non fatali. Oltre ai confronti intra-gruppo, in cui saranno confrontati i gruppi randomizzati nelle specifiche casistiche, sarà effettuato un confronto con approccio meta-analitico che permetta di valutare l'insieme dei gruppi in un'unica analisi. Inoltre, sempre con approccio meta-analitico, si confronterà

la performance in termini di raggiungimento dell'obiettivo (in termini di riduzione dei fattori di rischio) tra soggetti arruolati dagli MMG e soggetti arruolati nei vari IRCCS.

ATTIVITÀ DI FORMAZIONE E TUTORAGGIO

Un importante aspetto del progetto è costituito dal trasferimento delle conoscenze acquisite nel corso del progetto ai giovani ricercatori. Il personale coinvolto beneficerà infatti di specialisti in grado di trasferire competenze multidisciplinari in materia di biotecnologie, tecniche diagnostiche non invasive e gestione di grandi studi epidemiologici. Studenti universitari e post-laurea saranno coinvolti con stage in ambienti di alto livello professionale e scientifico. Le iniziative di trasferimento delle conoscenze e diffusione dei risultati contribuiranno a diffondere tra i giovani l'interesse per la prevenzione primaria e una nuova visione nei confronti dell'utilizzo delle nuove tecnologie in ambito sanitario. Tali iniziative consentiranno di migliorare la professionalità del personale coinvolto attraverso un processo di osmosi generato dalla collaborazione tra soggetti con un diverso know-how specifico e complementare.

RISULTATI ATTESI E RICADUTA

L'insieme dei risultati ottenuti dagli studi sulla popolazione, unitamente ai programmi di educazione sulla prevenzione cardiovascolare, consentirà di identificare gli elementi utili su cui operare per ottenere una riduzione significativa del profilo di rischio cardiovascolare in prevenzione primaria con età > 45 anni. Le informazioni sulla prevenzione, i nuovi approcci sviluppati e tutti i prodotti della ricerca ottenuti, saranno efficacemente divulgati alla popolazione, ai medici di medicina generale e alle autorità competenti. La popolazione, i medici e le autorità sanitarie trarranno grande beneficio dallo sviluppo degli strumenti innovativi per la stratificazione e il controllo del rischio cardiovascolare realizzati in questo progetto in grado di offrire percorsi innovativi ed efficaci di prevenzione e monitoraggio creati su misura per il singolo paziente. La gestione ottimale del paziente e il migliore rapporto costo/beneficio degli interventi offerti, permetterà infine di ridurre il carico delle malattie cardiovascolari sul sistema sanitario tuttora troppo oneroso, anche in virtù dell'evoluzione demografica globale e della concomitante contrazione delle risorse dedicate al *Welfare Sanitario*.

RAPPORTO COSTO/EFFICACIA

Il rapporto costo-efficacia sarà valutato per gli scenari di screening e i risultati divulgati al personale sanitario.

L'analisi degli aspetti economici degli interventi di *digital-health* è un processo spesso complesso (gli interventi di *digital-health* sono stati definiti come "*interventi complessi in un sistema complesso*"), mentre nell'intervento che coinvolge i MMG, i costi si limitano a:

- costo dell'implementazione e del mantenimento della piattaforma informatica;
- costo della applicazione per *smartphone* (che, una volta prodotta, ha costi di invio e di installazione virtualmente nulli);
- costo del tempo impiegato dal MMG per la formazione, per l'utilizzo della piattaforma informatica e per il coinvolgimento e l'istruzione del paziente;

Per una valutazione analitica degli aspetti economici dell'intervento saranno applicate la *cost/efficacy analysis* (CEA) e la *cost/utility analysis* (CUA).

La CEA ha lo scopo di stimare il rapporto tra i costi delle risorse utilizzate e l'efficacia del loro utilizzo e costituisce la forma di valutazione più semplice e più frequentemente utilizzata in economia sanitaria. L'efficacia sarà stimata mediante una singola misura in due modi: il primo, come numero di soggetti che raggiungono il target nei principali fattori di rischio (ipertensione, diabete e ipercolesterolemia) e il secondo come numero di eventi cardiovascolari (fatali e non fatali) evitati nel corso dei sette anni di *follow-up* (la seconda parte è dipendente dall'ottenimento di ulteriori fondi), in funzione dei costi sostenuti.

La CUA prende in considerazione non solo la durata, ma anche la qualità della vita che i soggetti otterranno come risultato dell'intervento. I *quality-adjusted life years* (QALY) sono misure di sintesi che permettono di apprezzare in modo più completo il pieno stato di salute e benessere dei soggetti esaminati. Per stimare i QALY verranno utilizzati strumenti validati, quali il WHOQOL o similari, somministrati nel corso del *follow-up*.

CONCLUSIONE

Lo studio sopra descritto, è disegnato da un gruppo di progetto costituito da IRCCS della Rete Cardiologica, con la collaborazione di Co.S., della Società Italiana per la Salute Digitale e la Telemedicina, e di un rappresentante della Fondazione Romeo ed Enrica Invernizzi. Attraverso la messa a fattor comune di competenze specifiche, l'obiettivo è quello di realizzare un programma altamente innovativo in ambito di prevenzione primaria cardiovascolare, a costi contenuti, promuovendo studi sul campo in condizioni di "real life" e facilitando l'applicabilità ad un'ampia fascia della popolazione italiana attraverso **modalità organizzative innovative**, che si basano sull'impiego di tecnologie digitali e piattaforme tecnologiche e il coinvolgimento di un **numero molto ampio di medici di medicina generale**. Il programma sarà rivolto alla popolazione generale e a specifiche categorie di soggetti a rischio in prevenzione primaria. Per ciascun gruppo di soggetti sono definiti in linea generale i dati sanitari da raccogliere.

Nello specifico il progetto prevede lo sviluppo e l'utilizzo di programmi informatici per la determinazione delle classi di rischio dei soggetti coinvolti nello studio, la realizzazione di nuovi meccanismi e nuove metodologie a basso costo basati sulla telemedicina finalizzati all'acquisizione, la trasmissione e l'elaborazione di dati di prevenzione primaria cardiovascolare direttamente dai medici di medicina generale, da farmacie, da ambulatori di IRCCS, e infine lo sviluppo e l'applicazione di nuove metodologie organizzative che promuovono l'interazione tra cittadini e medici. Di seguito i principali punti di forza dello studio:

- la presenza di IRCCS afferenti alla Rete Cardiologica con provata esperienza in prevenzione primaria, epidemiologia e statistica biomedica;
- la partecipazione della cooperativa Co.S., rete di medici di medicina generale, che ha già realizzato progetti in collaborazione con alcuni IRCCS coinvolti di questo progetto, nell'ambito studi del Ministero della Salute e del Ministero dello Sviluppo Economico;
- la presenza della Società Italiana per la Salute Digitale e di Telemedicina;
- la presenza nell'ambito della Rete Cardiologica di IRCCS che hanno già consistenti popolazioni arruolate, seguita da diversi anni, permetterà di effettuare simulazioni per ottimizzare le attività del presente progetto volte a migliorare la definizione del rischio cardiovascolare;
- la presenza di campioni biologici in biobanche nell'ambito della Rete Cardiologica permetterà di identificare a priori fattori di rischio la cui capacità predittiva sarà testata nell'ambito delle attività di ricerca del Progetto.

PIANO DI LAVORO DEL PROGETTO

DESCRIZIONE GENERALE

È descritto un progetto di prevenzione primaria che si avvale di interventi di carattere digitale altamente innovativi in soggetti arruolati da MMG e in casistiche specifiche arruolate dagli IRCCS (**sezione A**). Inoltre, nelle casistiche arruolate dagli IRCCS e in alcuni sottogruppi di pazienti arruolati dagli MMG, allo scopo di meglio definire il rischio cardiovascolare in prevenzione primaria, è indagato il potenziale predittivo di biomarcatori di rischio emergenti (**sezione B**). Gli studi saranno sottomessi per la valutazione al Comitato Etico Coordinatore e ai Comitati Etici Locali dei MMG e degli IRCCS partecipanti. Per ciascun soggetto partecipante sarà raccolto il consenso informato incluso, ove richiesto, il consenso informato per studi di genetica.

Lo studio, della durata prevista di 24 mesi è multicentrico, randomizzato, longitudinale e ha come obiettivi principali:

1. determinare se un intervento, volto a correggere stili di vita (dieta ed attività fisica) e aspetti socio-economici e psicosociali mediante l'uso di procedure di EHealth, effettuato in aggiunta alla *usual care*, possa, a breve termine, migliorare il controllo dei fattori di rischio considerati e, a lungo termine, ridurre l'incidenza di malattie cardiovascolari conclamate, quali infarto ad es. miocardico e ictus.
2. valutare la capacità di vari fattori di rischio e di variabili ematologiche, di danno d'organo e – omiche di predire futuri eventi cardiovascolari in soggetti in prevenzione primaria.

PIANO DI LAVORO (SEZIONE A)

Lo studio è organizzato in 6 fasi logiche (avviamento dello studio, arruolamento dei soggetti, randomizzazione, visita basale e follow-up, fine dello studio e analisi finale) che si attuano all'interno di 9 workpackage (WP). L'elenco dei WP, i componenti delle Unità operative (UO, comitati di coordinamento scientifico e amministrativo e i comitati tecnici (TC) sono descritti nell'ALLEGATO 3.

Fase 1: Avviamento dello studio. La fase 1 del progetto è dedicata alle seguenti azioni:

- **Documentazione:** definizione, preparazione e diffusione tra i partner del protocollo finale, Case Report Formulare elettronici (eCRF), Procedure Operative Standard (SOP), contratti dei Centri;
- **Installazione dei centri clinici e di laboratorio:** preparazione dell'audit dei centri (numero di pazienti preselezionati, SOP per la raccolta di dati);
- **Approvazioni amministrative:** definizione e preparazione dei contratti dei centri, approvazione agenzie regolatorie e IRB.
- **Installazione del Centro di Gestione Centrale (CGC) e del Comitato Gestione Dati (CGD) dello studio:** Definizione e attuazione del processo di monitoraggio, controllo di qualità e follow-up degli studi all'interno delle regioni e tra regioni.

Fase 2: Modalità di arruolamento dei soggetti in prevenzione primaria. L'arruolamento, avrà la durata di 18 mesi. Ciascun MMG effettuerà una previsione del numero di pazienti effettivamente disponibili allo scopo di definire il numero di soggetti reclutabili. Nel caso in cui un MMG non raggiunga il numero previsto, la differenza sarà distribuita tra gli altri MMG.

Criteri di inclusione: il progetto includerà soggetti di entrambi i sessi con età superiore ai 45 anni in prevenzione primaria, che abbiano dato il consenso a partecipare allo studio.

Criteri di esclusione:

- età inferiore a 45 anni;
- storia personale di infarto del miocardio, angina pectoris, ictus, TIA, aneurisma aortico o arteriopatia obliterante arti inferiori patologie, insufficienza cardiaca congestizia (Classe III-IV NYHA) e più in generale cardiovascolari note;
- patologie neoplastiche o degenerative in fase evolutiva;
- non possedere uno smartphone.

Fase 3: Randomizzazione. Dopo la visita basale i soggetti reclutati saranno randomizzati, il Comitato Gestione Dati (CGD) analizzerà i dati conservati nel database centrale e randomizzerà i soggetti nel “gruppo di controllo” o nel “gruppo di intervento” secondo i criteri descritti nel paragrafo “Intervento: modalità di randomizzazione”. Il “gruppo di controllo” sarà seguito con l’approccio convenzionale (usual-care) rispettando l’usuale programmazione dettata dalle regole della medicina generale. Il “gruppo di intervento” sarà invece seguito aggiungendo alla “usual-care” interventi terapeutici, nutrizionali e di promozione dell’attività fisica somministrati mediante tecniche di medicina digitale e di mHealth.

Fase 4: Basale e follow-up.

Per ogni soggetto, il periodo di studio sarà definito come segue:

- basale;
- visita di follow-up dopo 12 mesi dall’arruolamento;
- conclusione dello studio con registrazione degli eventi dopo 7 anni dall’arruolamento

Prima della visita basale saranno arruolati i soggetti da parte degli MMG e degli IRCCS. In particolare, saranno arruolati 50.000 cittadini con le caratteristiche sopra definite, che accedono quotidianamente ai Centri polifunzionali dove i MMG di Co.S. (UO-15) operano. Nelle sale di attesa dei Centri polifunzionali sarà presente un sistema di informazione e formazione che, attraverso la trasmissione di messaggi multimediali, promuoverà la partecipazione allo studio. Lo studio prevede inoltre anche l’arruolamento di ulteriori gruppi di soggetti con le medesime caratteristiche di quelli arruolati da Co.S., nelle regioni Lazio, Molise, Campania e Puglia (UO-6 Neuromed).

Per quanto concerne gli altri IRCCS, questi arruoleranno i seguenti soggetti:

- 5.000 soggetti in prevenzione primaria afferenti alle farmacie della città di Milano per il confronto dell’efficacia nella correzione di fattori di rischio tradizionali e nella riduzione del rischio globale di un intervento a) di orientamento diagnostico-terapeutico associato a *coaching* digitale personalizzato vs un intervento b) solo di orientamento diagnostico-terapeutico (UO-1 Monzino);
- 5.000 soggetti in prevenzione primaria con fattori di rischio cardiovascolare multipli e 1.500 soggetti afferenti al Centro di Medicina del Sonno per collegare disturbi del sonno ad altri fattori di rischio e per la loro correzione (UO-2 Auxologico);
- 2.000 soggetti in prevenzione primaria afferenti all’ente per la valutazione quantitativa del rischio cardiovascolare mediante il calcolo di score implementati dalle linee guida della società europea di cardiologia (UO-3 Humanitas);
- saranno arruolati coorti di soggetti afferenti a Co.S. con diagnosi precoce di diabete o con dislipidemia familiare (UO-05 MultiMedica);
- 1000 soggetti in prevenzione primaria (UO-7 San Donato);
- 1000 dipendenti in prevenzione primaria degli Istituti Clinici Scientifici Maugeri (UO-8 Maugeri);
- 150 soggetti in prevenzione primaria con fattori di rischio cardiovascolare multipli (UO-9 ISMETT);
- circa 3.700 soggetti in prevenzione primaria di sesso maschile del comune di Genova (UO-10 San Martino);
- 2.000 soggetti in prevenzione primaria seguiti presso il Dipartimento di Medicina Trasfusionale ed Ematologia (DMTE) (UO-11 Ca’ Granda);
- 1.000 soggetti in prevenzione primaria afferenti ai poliambulatori della Unità di Diagnostica Cardiologica non invasiva e del Centro dell’Ipertensione, del Centro delle Malattie Endocrine e Metaboliche, residenti nei quartieri periferici limitrofi all’Istituto (UO-12 Gemelli);
- 500 soggetti in prevenzione primaria scelti fra i parenti dei pazienti afferenti al Policlinico san Matteo per motivi cardiologici (UO-13 San Matteo);
- 150 dipendenti non affetti da patologia cardiovascolare del Gruppo San Raffaele Pisana (UO 14 San Raffaele Pisana).

Per ciascun soggetto saranno raccolti dati sulla storia clinica e sui principali fattori di rischio (pressione arteriosa, emoglobina glicata, quadro lipidico e abitudine al fumo), dati antropometrici (altezza, peso corporeo), abitudini alimentari, attività fisica e trattamenti farmacologici in atto.

Descrizione delle attività da effettuarsi al basale

Ai soggetti identificati come potenzialmente arruolabili dagli MMG e dagli IRCCS sarà consegnato il materiale informativo e i moduli per la firma del consenso informato alla partecipazione allo studio. I soggetti consenzienti saranno invitati ad accedere al totem presente in ambulatorio per effettuare, con l'aiuto di personale infermieristico, la raccolta dei dati relativi alla visita basale. Tramite una stazione multifunzione saranno acquisiti con chimica a secco i valori di colesterolo totale, LDL, HDL, emoglobina glicata, saranno effettuate le misurazioni di pressione arteriosa, peso, altezza e raccolti i dati relativi agli stili di vita tramite appositi questionari (abitudini dietetiche, consumo di sale, attività fisica, qualità del sonno, situazione di stress-depressione e fattori socio-economici ecc.) che saranno autocompilati sotto la supervisione di personale infermieristico. In un sottogruppo di pazienti si raccoglierà un campione di urine della mattina per il dosaggio dell'escrezione di sodio. Mediante l'algoritmo sviluppato dall'Istituto Superiore di Sanità (Progetto Cuore) sarà anche stimato il rischio di sviluppare un evento cardiovascolare fatale o non fatale nei successivi 10 anni. Durante la visita il partecipante, oltre ad essere istruito sull'uso del totem presente in laboratorio, sarà anche istruito sull'uso della App che sarà utilizzata per la raccolta dei dati relativi al periodo intercorrente fra la visita basale e quella al 12° mese.

Tutti i partecipanti riceveranno la stessa App con privilegi di accesso ai vari contenuti differenziati a seconda che appartengano al gruppo controllo o al gruppo di trattamento. In particolare una parte di contenuti sarà comune a tutti i soggetti (inserimento dati), mentre un'altra parte conterrà anche gli aspetti educazionali.

Nel **gruppo di controllo** l'accesso al tipo di contenuto sarà gestito dalla App stessa in base al tipo di fattore di rischio principale registrato:

- se la App rileva che il partecipante è iperteso, allora gli consentirà di accedere ad un contenuto dove gli sarà chiesto di registrare i valori pressori almeno 1 volta al mese (o se in possesso di uno strumento di auto-misurazione quanto ritenuto opportuno)
- se il sistema rileva che il partecipante è diabetico, la App gli consentirà di accedere ad un contenuto dove gli sarà chiesto di registrare i valori di glicemia almeno 1 volta al mese (o se in possesso di uno strumento di auto-misurazione quanto ritenuto opportuno)
- se il sistema rileva che il partecipante è ipercolesterolemico, la App gli consentirà di accedere ad un contenuto dove potrà registrare i valori di colesterolo che il paziente di propria iniziativa registra al di fuori di quanto previsto dallo studio (ossia al basale e al 12° mese)
- per questi soggetti (ipertesi, diabetici e ipercolesterolemici) ogni mese si raccoglierà anche il dato sull'aderenza alle specifiche terapie
- a prescindere che la App rilevi che il paziente sia iperteso, diabetico o ipercolesterolemico, tutti i soggetti del gruppo controllo potranno accedere anche a contenuti dove troveranno dei brevi questionari che permettono loro di registrare una volta al mese il peso, e una volta ogni tre mesi i dati riguardanti le abitudini dietetiche, l'attività fisica, l'abitudine al fumo, la qualità del sonno e informazioni su stress e depressione.

Nel gruppo di intervento oltre a tutti i contenuti appena descritti per il gruppo di controllo la App fornirà anche messaggi periodici personalizzati, non solo basati sui dati di pressione, glicemia e colesterolo, ma anche basati su tutte le altre variabili registrate. La App gestirà la personalizzazione del messaggio attraverso algoritmi specifici che opereranno basandosi sui dati inseriti. In particolare, la App utilizzando i dati riportati nei questionari compilati, individueranno i soggetti con situazioni non ottimali in termini di abitudini dietetiche, attività fisica o fumo, qualità del sonno, stress/depressione e, tramite un algoritmo specifico, preparerà messaggi personalizzati che saranno inviati in modo periodico con contenuti informativi e motivazionali. Nei casi in cui, nel periodo compreso fra il basale e il 12° mese, la App rilevasse che il partecipante abbia inserito valori pressori, e/o di glicemia e/o di colesterolo eccessivamente al di fuori della

norma, la App stessa provvederà, sempre in automatico, ad inviare un messaggio personalizzato volto a consigliare al partecipante di prendere contatto con il proprio medico. I soggetti che descriveranno, attraverso le domande poste dalla App, una situazione ottimale in termini di stili di vita riceveranno invece dei messaggi confirmatori e di supporto.

Attività da effettuarsi alla visita basale e al 12° mese.

A prescindere che si tratti di assistiti dei MMG o soggetti afferenti ai vari IRCCS, al basale e al 12° mese, tutti i soggetti che avranno firmato il consenso saranno sottoposti a:

- visita medica o intervista (farmacie) per anamnesi clinica;
- raccolta dati su malattie attuali e pregresse;
- raccolta dati su trattamenti farmacologici cronici attuali e/o precedenti;
- raccolta dati antropometrici ed un esame fisico
- raccolta dati su segni vitali tra cui peso, altezza, circonferenza vita, valori della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca;
- indagini ematologiche con chimica a secco, per la valutazione di lipidi (colesterolo totale, LDL-C, HDL-C, HDL-C, trigliceridi e Lp(a), del metabolismo glucidico (emoglobina glicata) ed ematologia (emocromo, ematocrito);
- in un gruppo selezionato di pazienti in un campione di urine spot sarà eseguita la misura dell'escrezione urinaria di sodio.

Tutti i soggetti saranno inoltre invitati a compilare i questionari per le indagini socioeconomiche, e sulle abitudini alimentari e questionari aggiuntivi riguardanti argomenti di prevenzione cardiovascolare specifici per i gruppi di pazienti arruolati presso le diverse UO.

Tutti questi dati saranno riportati sul database del medico e, in seconda istanza, saranno fatti confluire nel database della rete di cure primarie di Co.S. che a sua volta sarà messo in comunicazione con il database generale della Rete Cardiologica.

Al 12° mese i soggetti saranno invitati nuovamente nell'ambulatorio del MMG e tramite la stazione multifunzione ripeteranno le misurazioni, la chimica a secco e i questionari compilati durante la visita basale.

Valutazione dell'end-point a breve termine

Per la valutazione del beneficio dell'intervento, si svilupperà uno score di rischio che terrà conto di tutti gli item che compongono il profilo di rischio del soggetto. Lo score totale sarà calcolato sulla base delle informazioni rilevate alla valutazione basale e finale presso lo studio del MMG. Un miglioramento del 10% dello score tra la visita basale e la visita finale sarà considerato end-point raggiunto.

End point secondari saranno: la *compliance* dei soggetti alla registrazione dei dati richiesti, le interruzioni nell'utilizzo della App, l'aderenza alle terapie, ecc..

Valutazione dell'end-point a lungo termine

Nel caso in cui nello studio fosse resa possibile la valutazione dell'end-point a lungo termine, i MMG registreranno l'insorgenza di eventi cardiovascolari fatali e non fatali che si saranno verificati durante il periodo di follow-up a lungo termine previsto (7 anni).

Tutte queste attività saranno effettuate sulla base delle indicazioni fornite dai comitati tecnici pertinenti.

Fase 5: Fine dello studio. Il periodo compreso fra il 20° mese e il 22° mese sarà impiegato per: (I) effettuare il controllo di qualità dei dati per chiudere il database per le analisi finali, (II) eseguire le analisi statistiche in cieco relative all'analisi cross-sectional dei dati con approcci convenzionali, (III) eseguire le analisi statistiche in cieco relative all'analisi cross-sectional dei dati con approcci innovativi basati sulle reti neurali artificiali, (IV) confrontare la performance dei metodi statistici convenzionali con quelli basati sulle reti neurali artificiali nell'identificazione dei soggetti da

considerarsi ad alto rischio. I dati saranno gestiti dal Comitato Gestione Dati (CGD) che provvederà a prepararli e a fornirli al comitato tecnico responsabile per le analisi statistiche.

Fase 6: Relazioni analisi finale e pubblicazione. Nel corso degli ultimi due mesi del progetto, saranno preparate le relazioni finali riguardanti le analisi statistiche effettuate. Questa attività sarà svolta principalmente nell'ambito del WP9 "Dissemination exploitation e aspetti legali e di proprietà intellettuale".

PIANO DI LAVORO (SEZIONE B)

Oltre a quanto previsto nella Sezione A, gli IRCCS eseguiranno indagini supplementari su biomarcatori di rischio in gruppi di pazienti selezionati, unitamente a specifici protocolli di intervento come di seguito descritto:

- sarà valutata l'ipotesi che un intervento volto a correggere non solo gli stili di vita ma anche aspetti socio-economici e psicosociali, mediante l'uso di procedure di eHealth possa, a breve termine, migliorare il compenso metabolico e, a lungo termine, ridurre l'insorgenza di diabete di tipo 2 in soggetti considerati ad alto rischio di sviluppare questa patologia in quanto caratterizzati dalla condizione clinica definita "pre-diabete". A tale scopo, saranno selezionati 1.000 soggetti con diagnosi di pre-diabete reclutati presso gli ambulatori degli MMG, coordinati da Co.S. dell'area lombarda. Ciascun soggetto sarà invitato a prendere contatto con l'UO-01 per una visita clinica e per il prelievo di campioni di sangue venoso e di urine per le analisi ematochimiche. In questi soggetti sarà stimato, mediante algoritmi validati, il rischio di sviluppare diabete⁽³⁹⁻⁴²⁾, saranno eseguite metodiche di diagnostica non invasiva ed effettuate analisi di biomarcatori ematochimici supplementari. I soggetti saranno quindi randomizzati in due gruppi di intervento e posti in follow-up seguendo gli stessi criteri e lo stesso tipo di visite previste nel progetto generale. Dopo 12 mesi di follow-up, ciascun paziente sarà sottoposto ad una seconda visita clinica durante la quale saranno raccolte le stesse informazioni richieste al basale;
- saranno arruolati 1.500 soggetti afferenti al Centro di Medicina del Sonno (UO-2 Auxologico) per valutare la relazione fra disturbi del sonno ed altri fattori di rischio e per la loro correzione. A questo scopo saranno registrate informazioni, sui principali fattori di rischio cardiovascolare, incluse le caratteristiche qualitative e quantitative del sonno notturno, inoltre, su 500 soggetti reclutati da MMG afferenti agli IRCCS dell'area lombarda, saranno eseguite valutazioni supplementari per la definizione personalizzata del livello di rischio cardiovascolare attraverso l'identificazione di danno d'organo subclinico (UO-02);
- in 1.000 soggetti sarà effettuata la valutazione quantitativa del calcium score coronarico mediante imaging TAC (UO-03);
- nei soggetti arruolati selezionati dalla popolazione afferente a CoS nell'area lombarda saranno eseguite indagini supplementari ematochimiche utili per definire la condizione di diabete o dislipidemia per la stratificazione del rischio cardiovascolare (UO-05);
- a 1.000 soggetti, senza eventi cardiovascolari pregressi selezionati sul territorio, sarà somministrato un questionario psicosociale, saranno effettuate indagini vascolari ed eseguita la valutazione funzionale mediante analisi dei gas espirati per valutare la capacità funzionale residua ed individuare fenotipi funzionali patologici. Infine, in questi soggetti saranno valutati indicatori cardiaci e cardiometabolici (UO-7);
- i soggetti arruolati dall'UO-8 saranno categorizzati a seconda del loro rischio di sviluppare malattie cardiovascolari e nei soggetti a rischio intermedio e ad alto rischio (rischio > del 5%) saranno eseguite indagini ematochimiche, eseguiti test per la valutazione del danno aterosclerotico e un prelievo di sangue per la Biobanca diffusa per eventuali analisi epigenetiche. I soggetti saranno quindi sottoposti ad intervento come sopra descritto e a questa coorte sarà prescritta attività fisica (secondo FITT: frequency, intensity, time, type in conformità alle linee guida per i diversi gruppi di rischio) (UO-08);
- nei 3.700 soggetti arruolati nel comune di Genova dalla UO-10 sarà eseguito esame ecocolor Doppler per la diagnosi precoce della presenza di aneurismi dell'aorta addominale. I soggetti con esito positivo saranno inseriti in un piano di follow-up con cadenza semestrale o annuale a seconda del diametro aortico rilevato. Saranno adottate misure per la correzione dei fattori di rischio, suggerite modifiche allo stile di vita e diffuse informazioni relative alle principali malattie

cardiovascolari. Tutti i dati raccolti (età, diabete mellito, ipertensione arteriosa, dislipidemia, abitudine tabagica e BMI) saranno inseriti in un apposito database (UO-10);

- nei soggetti con rischio cardiovascolare >7.5% ed in quelli con almeno 3 fattori di rischio metabolici rilevati alla valutazione annuale tra i 2000 soggetti arruolati dall'UO-11, sarà eseguito un ecodoppler dei tronchi sovra-aortici e fibroscan in quelli che presentano almeno 3 fattori di rischio metabolico per la valutazione della deposizione di grasso ectopico a livello epatico (CAP score). Inoltre saranno effettuati esami ematochimici supplementari, l'analisi di biomarcatori di lipotossicità e registrati dati quali l'utilizzo di integratori, il consumo di caffè ed alcool mediante questionario AUDIT, così come i livelli di attività fisica e l'aderenza ad un modello di dieta mediterranea. Infine in 200 individui sarà valutato il microbioma intestinale nelle feci, per l'analisi metagenomica e lo studio dell'interazione del microbioma con i fattori di rischio classici (UO-11);
- nei 1000 soggetti arruolati dall'UO-12 sarà eseguito uno screening cardiologico comprendente la valutazione dello spessore del complesso medio-intimale della carotide comune, la presenza di LDL ossidate e di ulteriori parametri dell'assetto lipidico, e lo studio di marcatori sistemici di infiammazione. Inoltre sarà eseguita l'analisi metagenomica del microbioma intestinale, valutata l'interazione del microbioma con i fattori di rischio classici ed indagato il ruolo del nucleo familiare nel determinare un microbioma alterato nel singolo soggetto e la reversibilità dei meccanismi osservati in risposta a cambiamenti nello stile di vita. Ai soggetti partecipanti sarà somministrato, oltre ai questionari previsti dallo studio, anche un questionario sulla storia della salute, dello stile di vita e delle condizioni socio-economiche familiari oltre che personali, effettuata un'analisi accurata delle abitudini alimentari ed intraprese attività volte a limitare l'assunzione di sodio attraverso attività educazionali (UO-12);
- l'UO-13 metterà a punto un pannello di analisi multigene che consenta l'identificazione di un genotipo a rischio di diabete, prima della comparsa del fenotipo clinico, al fine di instaurare una prevenzione primaria efficace. L'intento è quello di costruire un pannello di rischio genetico del diabete, di renderne l'analisi facilmente traslabile in ampie popolazioni di soggetti caucasoidi, e di superare la corrente modalità classificativa del rischio cardiovascolare associato a parametri descrittivi biochimici aggiungendo marcatori genetici (marcatori intermedi non modificabili) con (o senza) possibile impatto funzionale sul prodotto genico e suoi livelli circolanti. A tale scopo, soggetti diabetici e pre-diabetici saranno arruolati presso l'UO-01 e presso l'UO di Genetica del San Matteo (UO-13) e i relativi campioni ematici raccolti dall'UO-13. I test genetici saranno eseguiti analizzando un pannello NGS multigene e i risultati analizzati con pipeline bioinformatica validata (UO-13);
- l'UO-14 contribuirà con l'arruolamento di una coorte di dipendenti del Gruppo San Raffaele Pisana per un totale di 150 soggetti con età > 45 anni da inserire in un programma di attività fisica monitorata e combinata ad un'educazione alimentare erogata sul luogo di lavoro e volta a ridurre l'incidenza di iperlipidemie e sovrappeso/obesità ed i rischi ad essa connessi quali, ad esempio, l'insorgenza di diabete mellito di tipo II e ipertensione. I soggetti arruolati saranno seguiti per un periodo di due anni, durante i quali gli stessi saranno invitati a seguire programmi di educazione alimentare e coinvolti in programmi di attività fisica programmata (AF) al di fuori dell'orario di lavoro, associata al monitoraggio periodico della pressione arteriosa e dell'attività fisica mediante accelerometro.

WORKPACKAGES (WP)

Il progetto è descritto in dettaglio da un punto di vista operativo in 9 WP. Ciascun WP sarà coordinato da un WP leader (WPL) che avrà la responsabilità delle attività del proprio gruppo di lavoro. L'elenco dei WP è di seguito riportato:

WP 1: Coordinamento e analisi statistica

WP 2: Piattaforma tecnologica (Telemedicina and Mobile Health)

WP 3: Biobanca (installazione e raccolta campioni biologici)

WP 4: Arruolamento

WP 5: Biomarcatori di imaging e biomarcatori funzionali

WP 6: Biomarcatori

WP 7: Analisi supplementari (Analisi genetiche, trascrittomica ed altre –omiche compreso il microbioma)

WP 8: Analisi con intelligenza artificiale

WP 9: Dissemination, exploitation e aspetti legali e di proprietà intellettuale

DESCRIZIONE DEI SINGOLI WP

WP 1 – Coordinamento

Data di inizio: Mese 1

Data di completamento: Mese 25

Leader del WP: UO-01 (Monzino) - Rete Cardiologica

IRCCS ed Enti partecipanti: UO-01 (Monzino), UO-02 (Auxologico), UO-03 (Humanitas), UO-04 (Mario Negri), UO-05 (MultiMedica), UO-06 (Neuromed), UO-07 (San Donato), UO-08 (Maugeri), UO-09 (ISMETT), UO-10 (San Martino), UO-11 (Ca' Granda), UO-12 (Gemelli), UO-13 (San Matteo), UO-14 (SR Pisana), UO-15 (Co.S.), UO-16 (Società Italiana per la salute digitale e la telemedicina) e UO-17 (Fondazione Romeo ed Enrica Invernizzi di Milano).

Obiettivi

Assicurare l'attuazione del piano di lavoro del progetto, del cronoprogramma e della statistica.

Task 1.1: Attuazione del piano di lavoro del progetto

Il piano di lavoro è attuato dal Centro Coordinatore del progetto (CC, Monzino), dallo Steering Committee (SC), dal Comitato Gestione Dati (CGD), e dai Comitati Tecnici (CT) (ALLEGATO 3). I compiti da svolgere comprendono: assicurare una rapida e corretta attuazione delle attività scientifiche del progetto, organizzare le riunioni dello SC e, in collaborazione con tutti gli IRCCS ed Enti coinvolti, la preparazione delle relazioni tecnico/amministrative periodiche, la gestione e il monitoraggio delle azioni di diffusione previste dal progetto (riunioni, workshops ecc.). Questi compiti sono sotto la responsabilità dell'UO-01 (UO-1 Monzino).

Lo SC si occuperà di dare sostegno al CC nella gestione del progetto. Il CDG si occuperà della qualità dei dati e di coordinare le analisi statistiche dei dati relativi alle popolazioni e coorti reclutate, alle nuove tecniche diagnostiche, agli aspetti socio-economici e alle caratteristiche demografiche ed ematologiche. Il rischio relativo di infarto miocardico, morte cardiovascolare e ictus dopo 7 anni di follow-up sarà valutato mediante modelli statistici classici. Il CGD coordinerà anche le analisi costo-beneficio. I CT dovranno concordare le Procedure Operative Standard (POS) e metterle a disposizione dei ricercatori. Nel dettaglio sono previsti i seguenti comitati tecnici: CT-I: Clinico; CT-II: Analisi ematologiche e genetiche; CT-III: Stato socio-economico; CT-IV: Tecniche diagnostiche non invasive, CT-V: Statistica; CT-VI.

Task 1.2: Analisi statistiche

Nell'ambito di questo WP saranno effettuate analisi statistiche dei dati relativi alla popolazione, alle nuove tecniche diagnostiche, agli aspetti socio-economici e alle caratteristiche demografiche ed ematologiche. Le analisi saranno sia di tipo trasversale (sui dati raccolti al basale), per valutare la prevalenza dei fattori di rischio convenzionali ed emergenti nelle coorti studiate, sia di tipo longitudinale per valutare le variazioni dei fattori di rischio con e senza l'effetto degli interventi eHealth previsti. Gli interventi saranno valutati mediante modelli statistici classici, come ad esempio modelli lineari generali (GLM) con analisi aggiustate per tutti i possibili confondenti. In determinati centri, le analisi saranno effettuate con e senza l'aggiunta di stratificatori aggiuntivi.

Il contributo delle indagini supplementari, volte a valutare il danno d'organo, nell'affinare la stima del rischio cardiovascolare sarà valutato mediante analisi di riclassificazione. Sarà infine effettuata l'analisi costi-benefici.

Deliverables del WP 1

D1.01 – Piano di lavoro del progetto (M1) – Confidenziale

D1.02 – Relazione dell'UO-01 (Monzino) su analisi dei dati di base (M18) – Confidenziale

D1.03 – Relazione finale dell'UO-01 (Monzino) delle analisi statistiche (M24) – Confidenziale

D1.04 – Relazione Finale dell'UO-01 (Monzino) su coordinamento (M25) – Pubblico

Milestones del WP 1

M1.01 – Riunione di Start up coordinamento (M1)

M1.02 – Blocco del database del tempo basale prima dell'analisi (M15)

M1.03 – Completamento dell'analisi dei dati di base (M18)

M1.04 – Blocco del database finale prima dell'analisi (M22)

M1.05 – Completamento dell'analisi dei dati e elaborazione risultati di analisi statistica classica (M23)

WP 2 – Piattaforma tecnologica integrata (Telemedicina and Mobile Health)

Data di inizio: Mese 1

Data di completamento: Mese 24

Leader del WP: UO-02 (Auxologico)

IRCCS ed Enti responsabili: UO-01 (Monzino), UO-02 (Auxologico), UO-03 (Humanitas), UO-04 (Mario Negri), UO-05 (MultiMedica), UO-06 (Neuromed), UO-07 (San Donato), UO-08 (Maugeri), UO-09 (ISMETT), UO-10 (San Martino), UO-11 (Ca' Granda), UO-12 (Gemelli), UO-13 (San Matteo), UO-14 (San Raffaele Pisana), in collaborazione con UO-16 (Società Italiana per la salute digitale e la telemedicina).

Obiettivi

Implementare applicativi eHealth già esistenti e testati su altre realtà per renderli adatti agli scopi del presente progetto. Inoltre, saranno implementate piattaforme di telemedicina allo scopo di:

- a) estendere la piattaforma informatica attualmente disponibile introducendo la componente relativa a mHealth (App dedicata), le modifiche relative alle sezioni dedicate a diabete e ipercolesterolemia e il link con le piattaforme dati di Co.S. e della Rete Cardiologica;
- b) creare un modello organizzativo per un'ottimale prevenzione cardiovascolare, basato sull'utilizzo della piattaforma eHealth e focalizzato sul miglioramento della comunicazione tra MMG e specialisti e sull'utilizzo, da parte del soggetto coinvolto, della soluzione mHealth;
- c) valutare l'efficacia di questo modello nel raggiungimento degli obiettivi di prevenzione in pazienti con fattori di rischio cardiovascolare non controllati e verificarne il rapporto costo-efficacia rispetto alla gestione convenzionale.

Task 2.1: Applicativi eHealth (SISDT)

Nel corso del progetto saranno adottati e personalizzati i seguenti 3 sistemi applicativi eHealth:

Applicativo 1. Applicativo eHealth per la sensibilizzazione sugli stili di vita virtuosi nelle scuole

Descrizione: il programma consiste in un gioco a squadre che vede contrapporsi i ragazzi afferenti a diverse scuole. I gruppi sono formati da 10 ragazzi e 5 adulti per ogni squadra e al massimo 5 squadre per scuola. Il "gioco" si svolge su 16 tappe e le squadre devono sceglierne e svilupparne almeno 5. Per ogni tappa va organizzato un evento su macro-temi riguardanti la prevenzione quali ad esempio la sana alimentazione, l'attività fisica, il rispetto dell'ambiente ecc. L'iter si completa entro la fine dell'anno scolastico con premi, consegnati entro giugno. Questi consisteranno in una "gruzzoletto" per la scuola della squadra vincitrice, da utilizzarsi per materiale per la palestra o percorsi di attività fisica pomeridiana, e tre "gruzzoletti" per le prime tre squadre che potranno essere utilizzati dai vincitori per ingressi a palestre, piscine e/o parchi acquatici.

Applicativo 2. Applicativo eHealth per la sensibilizzazione sugli aspetti alimentari

Descrizione: consiste in due applicazioni per smartphone e tablet utilizzabili per predisporre menù equilibrati. L'applicativo, che conterrà più di 150 ricette, permetterà: a) di creare menù personalizzati basati su una combinazione equilibrata dei piatti, b) di calcolare il contenuto calorico giornaliero e c) di generare automaticamente la lista della spesa.

Applicativo 3. Applicativo eHealth per il monitoraggio degli stili di vita di soggetti in prevenzione primaria

Descrizione: l'App, rappresenterà graficamente gli effetti delle variazioni imposte al proprio stile di vita, con lo scopo di incentivare il soggetto ad un costante miglioramento degli aspetti trattati.

Task 2.2: piattaforme di telemedicina (IRCCS Auxologico)

Sarà funzionale al progetto l'integrazione delle piattaforme dati della Rete Cardiologica, un database centralizzato con un'interfaccia con la eCRF del progetto di Rete IMPROVE-CVP, la piattaforma fornita da Co.S., un database a disposizione degli MMG, il tool "Sinapsis", che permette anche la comunicazione con lo specialista e la ESH Care App, sviluppata da YouCo in collaborazione con l'Istituto Auxologico.

All'interno del Task saranno inoltre implementate le variabili raccolte da ESH Care App e i contenuti educazionali inserendo variabili legate a diabete, lipidi, stili di vita.

Di seguito le piattaforme di telemedicina che si intende sviluppare:

Piattaforma di telemedicina 1.

Prevenzione del sovrappeso e dell'aumento precoce della pressione arteriosa

Un prototipo di questa piattaforma di mHealth è la sezione della attuale APP "ESH CARE. Tale versione pilota sarà sviluppata e potenziata arricchendo le informazioni educazionali su come ridurre il rischio cardiovascolare che erano state sviluppate nei bambini, fornendo maggiori dati sui livelli di riferimento della pressione arteriosa attraverso tabelle aggiornate sui percentili di distribuzione nella popolazione, e inserendo un link a nuovi wearable devices che possano monitorare l'attività fisica i parametri vitali e la durata di sonno in modalità interattiva. Tramite la piattaforma infatti, saranno monitorati e evidenziati eventuali disturbi del sonno e diffuse informazioni dettagliate per un'alimentazione corretta e sulle diverse soluzioni che consentano di aumentare il grado di attività fisica.

Piattaforma di telemedicina 2.

Piattaforme per l'educazione dei cittadini alla prevenzione delle malattie cardiovascolari basate su mobile Health (App per smartphone). La APP includerà sezioni dedicate all'introduzione di dati da memorizzare e seguire nel follow-up, come pressione arteriosa, frequenza cardiaca, peso corporeo, altezza, BMI, livello di attività fisica, durata del sonno. Tali dati saranno memorizzati sulla piattaforma e trasferiti sulle piattaforme condivise con i MMG e gli specialisti degli IRCCS coinvolti. Sarà inoltre sviluppata una sezione per l'educazione dei cittadini sui fattori di rischio cardiovascolare e sulla loro riduzione e rese disponibili informazioni su ipertensione arteriosa, diabete mellito, dislipidemie, alimentazione scorretta e corretta, tipologia di attività fisica da implementare, interventi per il miglioramento della qualità del sonno, riduzione dello stress, ridotta esposizione a inquinanti ambientali,

Piattaforma di telemedicina 3:

nuove App per la gestione dei fattori di rischio

Una App già sviluppata per l'ipertensione, sarà aggiornata con nuovi contenuti volti la gestione di diabete e dislipidemie, sovrappeso, fumo di tabacco, sedentarietà e disturbi del sonno.

Task 2.3: piattaforma web multifunzione (IRCCS Monzino)

Sarà sviluppata una piattaforma web multifunzione, nella quale saranno integrati diversi strumenti digitali. In particolare, la piattaforma includerà:

- **Video tutorial illustrativi:**
 - a) video per la descrizione del progetto (versione "animata" del contenuto del foglio informativo);
 - b) video con istruzioni per compilazione e firma digitale del consenso informato;
 - c) video con istruzioni per la compilazione dei diversi questionari contenuti nel Personal Electronic Health Record (PEHR);
- **Personal Electronic Health Record (PEHR)** tool di raccolta dati per ottenere, informazioni riguardanti dati anagrafici, fisiologici, comportamentali, clinici e psicologici utili alla costruzione di

un piano personalizzato di coaching e all'identificazione di barriere individuali che impediscono al cittadino di aderire alle iniziative di prevenzione cardiovascolare, quali livello di alfabetizzazione sanitaria, livello generale di istruzione e cultura, conoscenza della lingua, motivazione al cambiamento, autoconsapevolezza, self-efficacy, response-efficacy, credenze e convinzioni, difficoltà a prendere decisioni a meno che non si veda un risultato eclatante a breve termine, timori, aspettative e concrete limitazioni economiche per la messa in atto di azioni preventive;

- **Agenda digitale:** per la prenotazione online di un appuntamento nella farmacia, dove saranno ottenuti i dati antropometrici ed eseguito il prelievo di sangue capillare (colesterolo totale, LDL-C, HDL-C, HDL-C, trigliceridi e Lp(a), da integrare al PEHR del partecipante, sia al basale sia al tempo 12 mesi;
- **Intercomunicazione tra database:** costituisce un sistema di codifica e appaiamento dei campi contenuti nel PEHR per la riproduzione automatica dei dati nel database generale della rete cardiovascolare;
- **Decisional support tool:** tutte le informazioni raccolte nel PEHR saranno analizzate automaticamente attraverso algoritmi informatici logici integrati, e questi produrranno un profilo diagnostico individuale indicativo del rischio globale del soggetto (SCORE e altro), dei fattori di rischio passibili di intervento correttivo e delle potenziali barriere che impediscono alla persona ad intraprendere azioni di prevenzione;
- **Automatic reporting:** costituisce l'output automatico, in modalità testo, dei risultati del decisional support tool. Rappresenta il "referto" dell'inquadramento diagnostico del partecipante, nel quale saranno indicate eventuali situazioni di allarme meritevoli di comunicazione immediata al medico curante (ipertensione severa, sintomi, ecc.), la piattaforma inoltrerà il report digitale, sempre automaticamente, soltanto al partecipante stesso o, in base alle preferenze del partecipante, in parallelo, al suo medico curante;
- **Strumenti digitali per coaching:** rappresentano gli strumenti che saranno utilizzati per attuare la prevenzione personalizzata, nel "gruppo di intervento" e includono:
 - a) **Tutorials:** ad esempio "come iniziare e/o mantenere un'adeguata attività fisica", "perché si fuma e come fare a smettere definitivamente", "come mangiare sano senza rinunciare al piacere della tavola", "come ricordare di assumere i farmaci?", ecc.
 - b) **Audiovideo educazionali e motivazionali:** ad esempio "cosa vuol dire essere a rischio?", "posso influenzare il destino del mio cuore?", "come fare delle scelte per il mio benessere", "come fare attività fisica divertente e senza rischi?", ecc.
 - c) **Pillole** di informazione, motivazione, promemoria, ricette, trucchi e suggerimenti (tips&tricks) inviate attraverso App, SMS (modello "text-me",[30]) o e-mail con periodicità prestabilita col partecipante e personalizzabile nel corso dello studio."
 - d) **Orientamento** all'uso di infrastrutture pubbliche esistenti nel territorio utili alla prevenzione cardiovascolare (ad esempio palestre, gruppi di cammino, centri anti-fumo, mercati per acquisto prodotti stagionali, ecc.).
 - e) **eHealth monitoring:** utilizzando una o più delle app che saranno sviluppate per la gestione di diversi fattori di rischio tradizionali (es Piattaforma di telemedicina 2 e 3), i partecipanti potranno inviare offline (in forma asincronica) al PEHR personale (e quindi anche al database generale della rete cardiologica) dei registri strutturati auto compilati di variabili cliniche rilevanti (pressione arteriosa, glicemia, colesterolo, BMI) e registri di dati fisiologici rilevati dalle stesse app (ad es. contapassi). L'app restituirà automaticamente al partecipante feedback motivazionali, suggerimenti correttivi ed eventuali messaggi di allarme.

Task 2.4: campagne educazionali (UO-07 San Donato)

Saranno effettuate campagne educazionali volte a migliorare l'adesione ai parametri soglia di riferimento delle Linee guida e campagne educazionali rivolte ai cittadini effettuate anche con materiale informativo/educativo sia in formato cartaceo che appositamente predisposto per essere veicolato via app/web così come testo dedicato illustrante l'importanza dei complessi rapporti esistenti tra rischio cardiovascolare, sonno e alimentazione, includendo anche le variabili psicosociali.

Descrizione: Oltre alla lettera di reclutamento, sarà organizzato un incontro in cui verrà illustrato il Progetto, presentata l'App *GSD Healthy Lifestyle* per *smartphone* e date le indicazioni relative alle modalità e ai tempi di rilevazione delle misure e compilazione dei questionari.

Gli utenti che avranno scaricato l'App, saranno stimolati attraverso: **notifiche quotidiane**, **recall periodici**, **messaggi di rinforzo** e **consigli** sull'alimentazione e l'attività fisica, **incontri** organizzati dai medici e dai nutrizionisti durante i quali saranno trattate tematiche relative allo stile di vita e alla corretta alimentazione ed attività fisica. Durante tali eventi sarà attivato uno sportello nutrizionale e psicologico per rispondere alle domande dei presenti. Saranno anche messa a disposizione **mappe** delle stazioni delle biciclette del servizio di bike sharing "BicinCittà" e della rete idrica comunale (case dell'acqua e fontane) e una **sezione informativa** con consigli atti a migliorare le abitudini alimentari.

Deliverables del WP 2

D2.01 – Relazione dell'UO-16 (SISDT) sugli applicativi 1, 2, (M12) – Confidenziale

D2.02 – Relazione dell'UO-02 (Auxologico) sull'applicativo 3 e sulle piattaforme di telemedicina 1, 2, 3 (M12) – Confidenziale

D2.03 – Relazione dell'UO-01 (Monzino) su piattaforma web multifunzione (M12) – Confidenziale

D2.04 – Relazione dell'UO-07 (San Donato) sulle campagne educazionali (M12) – Confidenziale

D2.05 – Relazione Finale UO-01, 02, 16 su applicativi e piattaforme (M25) – Pubblico

Milestones del WP 2

M2.01 – Riunione di Start up applicativi e piattaforme effettuata (M1)

M2.02 – Applicativi 1, 2, 3 realizzati (M9)

M2.03 – Piattaforme di telemedicina 1, 2, 3 realizzate (M12)

M2.04 – Piattaforma web multifunzione realizzata (M15)

M2.05 – Campagne educazionali realizzate (M24)

M2.06 – Conferenza finale di telemedicina ed eHealth effettuata (M25)

WP 3 – Biobanca

(installazione e raccolta campioni biologici)

Data di inizio: Mese 1

Data di completamento: Mese 24

Leader del WP: UO-06 (Neuromed)

IRCCS ed Enti responsabili: UO-01 (Monzino), UO-02 (Auxologico), UO-03 (Humanitas), UO-06 (Neuromed), UO-07 (San Donato), UO-08 (Maugeri), UO-09 (ISMETT), UO-10 (San Martino), UO-11 (Ca' Granda), UO-12 (Gemelli).

Obiettivi

Realizzare una biobanca diffusa per la conservazione dei campioni biologici dei soggetti arruolati

Metodologia e materiali di studio

Questo WP raccoglie le attività relative alla Biobanca diffusa.

Task 3.1: Biobanca Diffusa

Le unità 01, 02, 03, 07, 08, 09, 10, 11, 12 contribuiranno a questo WP con i campioni biologici che saranno conservati presso una biobanca diffusa. Di seguito i contributi per ciascuna unità:

Campioni ematici da 1.000 soggetti pre-diabetici (UO-1), da 5.000 soggetti afferenti alle strutture di screening e checkup dell'IRCCS Auxologico e da 1.500 soggetti afferenti al Centro di Medicina del Sonno (UO-02), da 2.000 soggetti afferenti alle proprie strutture di screening di prevenzione primaria (UO-6), da 1.000 soggetti arruolati dal Policlinico San Donato (UO-7) BioCor, da 500 soggetti arruolati dalla Maugeri (UO-08), da 250 soggetti arruolati da ISMETT (UO-09), da 3500 soggetti arruolati da San Martino (UO-10), da 3000 arruolati dal Policlinico Ca Granda (UO-11), da 1000 soggetti arruolati dal Policlinico Gemelli. DNA genomico RNA totale saranno raccolti dalle UO: 08, 09, 11 e 12, e materiale fecale per l'analisi del microbioma dalle UO 11 e 12.

Deliverables del WP 3

- D3.01** – Relazione biobanca delle unità coinvolte (UO-01, 02, 03, 06, 07, 08, 09, 10, 11, 12) (M12)
– Confidenziale
- D3.02** – Relazione finale delle unità coinvolte (UO-01, 02, 03, 06, 07, 08, 09, 10, 11, 12)
sull'implementazione delle biobanche (M25) – Pubblico

Milestones del WP 3

- M3.01** – Riunione di Start up biobanca effettuata (M1)
- M3.02** – Biobanca diffusa nei vari IRCCS installata (M12)
- M3.03** – Raccolta di campioni biologici di base sul 40% dei soggetti reclutati (M12)
- M3.04** – Raccolta di campioni biologici di base sul 100% dei soggetti reclutati (M22)

WP 4 – Arruolamento e follow up

Data di inizio: Mese 4

Data di completamento: Mese 22

Leader del WP: **UO-04 (Mario Negri), UO-05 (MultiMedica), UO-06 (Neuromed)**

IRCCS ed Enti partecipanti: UO-01 (Monzino), UO-02 (Auxologico), UO-03 (Humanitas), UO-04 (Mario Negri), UO-05 (MultiMedica), UO-06 (Neuromed) anche in collaborazione con UO-16 (Società Italiana per la salute digitale e la telemedicina), UO-07 (San Donato), UO-08 (Maugeri), UO-09 (ISMETT), UO-10 (San Martino), UO-11 (Ca' Granda), UO-12 (Gemelli), UO-13 (San Matteo), UO-14 (San Raffaele Pisana), UO-15 (Co.S.)

Il WP descrive le casistiche reclutate dagli IRCCS e dagli MMG coordinati dagli IRCCS, anche tramite Co.S., la raccolta dei dati clinici di base e le procedure da effettuare, dopo un anno dal reclutamento, per la seconda raccolta dati relativi a campioni appropriatamente dimensionati. Quest'ultima attività consentirà di valutare l'efficacia a breve termine degli interventi eHealth implementati per migliorare il controllo dei fattori di rischio cardiovascolare.

Nel corso della prima e della seconda visita tutti i centri reclutanti (MMG coordinati dagli IRCCS anche tramite Co.S. e IRCCS stessi) raccoglieranno dati sulla storia clinica e dati riguardanti i principali fattori di rischio (pressione arteriosa, emoglobina glicata, quadro lipidico e abitudine al fumo), dati antropometrici (altezza, peso corporeo), abitudini alimentari, attività fisica e i trattamenti farmacologici in atto. In un campione di soggetti saranno analizzate urine spot per la misura dell'escrezione urinaria di sodio. È garantita la raccolta e l'archiviazione rapida, accurata e sicura di tutti i dati dei soggetti secondo gli standard descritti nelle SOPs.

Di seguito le Tasks previste nel presente WP:

Task 4.1: Arruolamento assistiti degli MMG associati a Cooperative aderenti a Co.S.

Screening e l'arruolamento di 50.000 soggetti da parte degli MMG associati a Cooperative aderenti a Co.S. e operanti in team all'interno di poliambulatori in cui viene utilizzato il sistema "Visionet" che consente la distribuzione di contenuti multimediali focalizzati sui temi della prevenzione e sui corretti stili di vita. I poliambulatori in cui attuare il progetto saranno scelti secondo criteri di diffusione sul territorio nazionale, di rappresentatività geografica (città, aree urbane o rurali, ecc.), di popolazione afferente, di presenza costante di personale infermieristico all'interno di una consolidata struttura organizzativo-gestionale che fa capo ad una specifica cooperativa. All'interno della sala di attesa, oltre ai monitor "Visionet", saranno collocate delle "Stazioni Intermodali Multifunzione" (SIM) delle strutture ICT innovative che consentono in tempo reale l'acquisizione digitalizzata di tutte le informazioni relative al percorso di screening e la loro trasmissione al database centrale, in un unico luogo ed in un unico arco temporale, minimizzando in tal modo costi e disagi per gli assistiti ed uniformando a livello nazionale i dati raccolti.

Tale percorso inizia preliminarmente con l'acquisizione automatica dei dati anagrafici dalla tessera sanitaria e la somministrazione delle informative, con relativa acquisizione della firma digitale per il consenso. Successivamente, saranno acquisite ed inserite in una "Scheda Informatica del Rischio

Cardiovascolare Globale”, appositamente implementata, le informazioni anamnestiche relative agli stili di vita ed alla familiarità. I dati antropometrici (peso, altezza e circonferenza addominale) e biometrici (pressione arteriosa e frequenza cardiaca) saranno rilevati da personale infermieristico. Nella stessa scheda saranno memorizzate le risposte derivate dall’auto compilazione da parte dell’assistito, attraverso il touch-screen integrato nella SIM, dei questionari relativi ai fattori di rischio: Findrisc, Cuore ISS/SCORE e ai questionari per la valutazione delle condizioni socio economiche. Con metodiche di chimica a secco saranno eseguiti esami ematochimici tra cui Hb1Ac e profilo lipidico. I dati saranno poi memorizzati in un database cloud e resi disponibili alla piattaforma informatica della Rete Cardiologica.

Indagini supplementari saranno eseguite dagli IRCCS incaricati per migliorare ulteriormente la definizione del rischio. I soggetti individuati portatori di fattori di rischio CV, una volta stratificati per il grado, saranno coinvolti in programmi di intervento terapeutico attivo, consistente, principalmente, nella correzione degli stili di vita malsani (fumo di sigaretta, obesità, disglucemia, dislipidemia etc.), attraverso la creazione di programmi appositamente strutturati, con l’organizzazione e l’offerta di percorsi educativi specifici che aiutino i soggetti coinvolti nella riduzione dei fattori di rischio individuati.

Task 4.2: Arruolamento assistiti degli MMG associati a NEUROMED.

Saranno arruolate coorti di soggetti (età > 45 anni), afferenti a MMG nelle regioni Lazio, Molise, Campania e Puglia. In tutti i soggetti arruolati si effettuerà una raccolta dati uguale a quella dei pazienti arruolati nella Task 4.1 da Co.S.. I soggetti saranno reclutati, randomizzati e rivisti dopo un anno (e, se possibile, dopo 7 anni per la registrazione degli eventi vascolari). Inoltre in questi soggetti sarà valutata l’abitudine tabagica e/o metodi alternativi di fumo ed effettuate alcune analisi previste all’interno del protocollo Moli-Sani e in un altro protocollo denominato “fumatori”.

Task 4.3: Arruolamento da parte dei vari IRCCS di coorti di soggetti in prevenzione primaria.

Arruolamento da parte dei vari IRCCS di soggetti con età > 45 anni secondo le stesse modalità descritte nella Task 4.1. In tutte le coorti di seguito descritte, i soggetti saranno reclutati, randomizzati e rivisti dopo un anno (e, se possibile, dopo 7 anni per la registrazione degli eventi vascolari).

L’UO-01 (Monzino) prevede l’arruolamento di 5.000 soggetti in prevenzione primaria afferenti alle farmacie della città di Milano (50 farmacie e 100 partecipanti idonei per ogni farmacia) per il confronto dell’efficacia nella correzione di fattori di rischio tradizionali e nella riduzione del rischio globale di un intervento A) di orientamento diagnostico-terapeutico associato a coaching digitale personalizzato vs un intervento B) solo di orientamento diagnostico-terapeutico.

L’arruolamento, la raccolta dati, l’inquadramento diagnostico, gli interventi e le valutazioni finali saranno realizzati esclusivamente attraverso le farmacie e la piattaforma web multifunzione (vedi sopra Task 2.3). Appositi tutorial assisteranno il partecipante all’auto-compilazione dei questionari anamnestici dal proprio home-PC o mobile Phone. Agli appuntamenti in farmacia, personale del Monzino (infermiere o equivalente), realizzerà la raccolta di dati antropometrici obiettivi (peso, altezza, circonferenza addominale, pressione arteriosa sistolica e diastolica), il prelievo di sangue capillare e la determinazione point-of-care delle variabili di laboratorio definite (colesterolo totale, trigliceridi, HDL-C, glicemia). L’infermiere inserirà questi dati obiettivi nel PEHR del partecipante. L’intervento A (gruppo *digital coaching*) comporterà, oltre a quanto descritto nel gruppo di controllo, di seguito descritto, un intervento personalizzato di coaching digitale (vedi Task 2.3) durante tutto il periodo di studio. L’intervento B (gruppo controllo) comporterà la semplice segnalazione al paziente e al suo medico curante dei riscontri dello screening e l’invio al partecipante, insieme al referto, di opuscoli digitali informativi per il controllo delle condizioni di rischio non ottimali. Gli **outcome dell’intervento**, valutati a 12 mesi dall’inclusione allo studio attraverso questionari validati, consistono nella valutazione del livello di attività fisica svolta, della qualità della dieta, dell’abitudine al fumo, dei livelli di glicemia, di emoglobina glicata (se diabetico), di LDL-colesterolo, della pressione arteriosa, del BMI, del rischio globale, stimato utilizzando l’algoritmo Score per paesi del sud d’Europa, l’aderenza ai farmaci e gli indici di benessere psicofisico.

L’UO-01 contribuirà anche con l’arruolamento di 1.000 soggetti con diagnosi di pre-diabete reclutati presso gli ambulatori degli MMG, coordinati da Co.S., dell’area lombarda. Lo scopo è valutare se un

intervento volto a correggere non solo gli stili di vita (dieta ed attività fisica, abitudine al fumo ecc.) ma anche aspetti socio-economici e psicosociali, mediante l'uso di procedure di eHealth possa, a breve termine, migliorare il compenso metabolico e, a lungo termine, ridurre l'insorgenza di diabete di tipo 2 in soggetti considerati ad alto rischio di sviluppare questa patologia in quanto caratterizzati dalla condizione clinica definita "pre-diabete".

Ciascun soggetto sarà invitato dal proprio MMG a prendere contatto con l'Unità di Diabetologia Endocrinologia e Malattie Metaboliche dell'UO-01 per una visita specialistica gratuita. In occasione di tale visita, ciascun soggetto sarà sottoposto anche al prelievo di campioni di sangue venoso e di urine per l'esecuzione di analisi ematochimiche (vedi task 6.1). Sarà inoltre stimato, mediante algoritmi validati, il rischio di sviluppare diabete (FINDRISC, Framingham Diabetes Risk Score[31], Framingham hypertension Risk Score[32]), il rischio di sviluppare un primo evento cardiovascolare mediante l'algoritmo italiano (Progetto Cuore)[33], Europeo (SCORE Risk Score)[34] e mediante due algoritmi Americani (Framingham Risk Score[35] e/o ASCVD score[36]). I soggetti con diagnosi pre-diabete saranno inclusi nella fase di follow-up del progetto di ricerca, mentre quelli con diabete mellito di tipo 2 saranno esclusi dallo studio. I soggetti inclusi saranno quindi randomizzati in due gruppi di intervento e posti in follow-up seguendo gli stessi criteri e lo stesso tipo di visite previste nel progetto generale. Tra gli aspetti socio-economici e psicosociali valutati nel gruppo di trattamento-2 saranno raccolte informazioni relative a etnia, stato civile, stato educativo ed occupazionale, professione, consumo di alcool, consumo di sale, anamnesi psicologica (questionari su stress, depressione, ansia, reti sociali, solitudine, ostilità, perdita di speranza ecc.), anamnesi per patologie psichiatriche (ansia, depressione ecc.), e anamnesi sugli stili di vita (fumo, uso di sostanze di abuso, ecc.). Dopo 12 mesi di follow-up, ciascun partecipante sarà sottoposto ad una seconda visita clinica durante la quale saranno raccolte le stesse informazioni richieste al basale. Nel caso di estensione dello studio a 7 anni, ciascun partecipante sarà ricontattato per una rivalutazione del controllo glicemico e/o della comparsa di diabete mellito conclamato e/o di eventi clinici cardiovascolari.

L'UO-02 (Auxologico) arruolerà 5.000 soggetti afferenti alle proprie strutture con lo scopo di effettuare uno screening dei fattori di rischio e interventi per la loro riduzione. L'UO inoltre, arruolerà 1.500 soggetti afferenti al Centro di Medicina del Sonno per collegare disturbi del sonno ad altri fattori di rischio e per la loro correzione. A questo scopo saranno ottenute e memorizzate informazioni, previo ottenimento di consenso informato, sui principali fattori di rischio cardiovascolare, incluse le caratteristiche qualitative e quantitative del sonno notturno.

L'UO-03 (Humanitas) arruolerà 2.000 soggetti afferenti alle proprie strutture di screening di prevenzione primaria per la valutazione quantitativa del rischio cardiovascolare, e per la misurazione di ulteriori fattori e modulatori di rischio quali la familiarità per cardiopatia ischemica, lo stato socio-economico e la proteina C-reattiva ad alta sensibilità. In 1.000 dei 2.000 soggetti arruolati sarà anche effettuata la determinazione del calcium score coronarico. Saranno adottate misure di intervento personalizzate sulla base del profilo di rischio, tenendo conto dello status di diabete mellito. Per quanto riguarda il rischio cardiovascolare, saranno calcolati 2 score di rischio: a) il Systemic Coronary Risk Estimation (SCORE)[34] implementato dalla Società europea di cardiologia (ESC) per la predizione del I evento fatale cardiovascolare a 10 anni; b) l'algoritmo del progetto CUORE utilizzato per la predizione del I evento fatale e non fatale cardiovascolare a 10 anni.[33] Il rischio cardiovascolare sarà stratificato in 4 categorie sulla base del punteggio SCORE secondo linee guida ESC: 1) molto alto ($\geq 10\%$); 2) alto ($\geq 5\%$ e $<10\%$); 3) moderato ($\geq 1\%$ e $< 5\%$), 4) basso ($<1\%$). Sarà inoltre documentato lo status di diabete mellito (non incluso in nessuno dei 2 score di rischio). I soggetti affetti da diabete mellito saranno allocati nella categoria di rischio secondo le indicazioni delle linee guida dell'ESC. Le eventuali variazioni nell'allocazione alla categoria di rischio avverranno sulla base degli altri modulatori del rischio e, nel sottogruppo sottoposto a low-dose CT scan, anche sulla base del calcium score, come consigliato dalle linee guida, seguendo un algoritmo specifico per i pazienti non diabetici e uno per pazienti diabetici. Tale algoritmo guiderà inoltre l'indicazione alla terapia con statina e al suo dosaggio.

L'UO-05 (MultiMedica) affiancherà il consorzio Co.S. nella definizione delle modalità di arruolamento e nella definizione dei protocolli non invasivi per l'accertamento dei 3 maggiori fattori di rischio: diabete, ipertensione ed ipercolesterolemia.

L'UO-07 (San Donato) prevede di arruolare 1.000 soggetti senza eventi cardiovascolari pregressi del territorio. A questi soggetti sarà somministrato un questionario psicosociale per raccogliere dati relativi a: stato civile e scolarizzazione, attività lavorativa e capacità di lavoro, condizione sociale (con situazione abitativa, qualità delle relazioni principali, storia psicologica e/o psichiatrica), stile di vita (alimentazione, aderenza alla dieta mediterranea -Med Scor-, consumo di sale, attività fisica, sonno, fumo, alcool) e il benessere psicologico. Alcune di queste variabili saranno rilevate con degli item di pertinenza estratte dalla Cognitive Behavioral Assessment (-CBA- schede 1, 4, e 6). Nello specifico, per la dipendenza da fumo sarà somministrato il test di Fagerstrom e altri item relativi allo stress saranno ricavati dallo studio INTERHEART. Per quanto riguarda il benessere psicologico, sarà utilizzato il Psychological General Well Being Index, (PGWBI) che include ansia, depressione, positività e benessere, autocontrollo, salute in generale e vitalità, e che da un punteggio globale sul benessere psicologico. I soggetti che risulteranno avere un distress psicologico sul punteggio globale del PGWBI (61-72/110 distress moderato, 0-60/110 distress severo), saranno informati e indirizzati alle prestazioni offerte dall'IRCCS Policlinico San Donato o alle strutture convenzionate del territorio (SSN). L'identificazione precoce nella popolazione generale di anomalie da sforzo che sono prognostiche nei soggetti con cardiopatia consolidata, quali per esempio l'inefficienza ventilatoria, il respiro periodico da sforzo e l'insufficienza cronotropica, permetterebbe di individuare e poter predire quei fenotipi funzionali "dinamici" che identificano la caratterizzazione del rischio di eventi cardiovascolari.

L'UO-08 (Maugeri) prevede l'arruolamento di 1.000 dipendenti (e familiari per una quota non superiore al 50% del totale) dei propri istituti ospedalieri, da inserire in percorsi diagnostico-terapeutici di prevenzione primaria. L'invito alla partecipazione al progetto sarà formalizzato con lettera ai dipendenti, estesa ai familiari fino al II grado di età > 45 anni. I soggetti che risponderanno all'invito saranno arruolati solo se in prevenzione primaria. Questi saranno sottoposti ad una valutazione del rischio nel corso della quale sarà effettuata una raccolta anamnestica e dei parametri antropometrici e saranno somministrati questionari relativi alle abitudini di vita, alle abitudini alimentari, alla condizione socio-economica e ai disturbi del sonno (questionario sviluppato in ICS Maugeri e validato[37]) I soggetti a rischio intermedio ed elevato entreranno nelle successive fasi di riclassificazione del rischio ed intervento. In questi saranno eseguite indagini ematochimiche ed eseguito un prelievo in EDTA che sarà conservato nella Biobanca diffusa (come descritto nel WP3) per eventuali analisi epigenetiche. Ai soggetti a rischio intermedio con score 15-19% o per giudizio clinico saranno, infine, proposte indagini supplementari secondo le indicazioni delle LG[38] per la valutazione del danno aterosclerotico (WP5). Nei soggetti a rischio elevato sarà eseguito anche un test ergometrico finalizzato allo screening per ischemia silente e all'ottenimento dei driver prescrittivi per l'intervento di training fisico. Tutti i soggetti riceveranno: indicazioni sullo stile di vita, prescrizione dietetica, prescrizione di attività fisica e, se indicata, prescrizione farmacologica.

I soggetti arruolati saranno rivisti a 12 mesi per la verifica dello score di rischio e dell'aderenza alle prescrizioni. I soggetti a rischio intermedio/elevato saranno randomizzati in due gruppi: usual care (prosecuzione intervento eseguito nei primi 12 mesi) e gruppo trattamento (intervento con supporto di device mHealth sviluppato all'interno della progettualità della telemedicina). I soggetti saranno seguiti fino al 7 anno di follow-up per la raccolta degli eventi.

L'UO-09 (ISMETT) prevede l'arruolamento di almeno 150 soggetti sani con fattori di rischio cardiovascolare multipli (Sindrome metabolica oppure singolarmente Diabete tipo II, Dislipidemia, Ipertensione arteriosa, Obesità, Fumo, Alcool). I soggetti saranno arruolati e divisi in due gruppi: un gruppo di controllo, sottoposto al trattamento convenzionale basato su visite periodiche, e un gruppo di intervento sottoposto, in aggiunta alla "usual care", agli interventi terapeutici, nutrizionali e di promozione dell'attività fisica prestabiliti nel progetto utilizzando le tecniche di medicina digitale e di mHealth (inclusa una App per smartphone dedicata). I soggetti saranno inclusi in un programma di training fisico e di modifiche dello stile di vita, coordinato da un team che includa oltre ad un medico

e ad un infermiere, anche uno psicologo clinico, un nutrizionista, un fisioterapista e uno specialista in scienze motorie. Lo stato fisico dei soggetti arruolati sarà valutato al basale, al completamento delle modifiche dello stile di vita, della durata di almeno 6 mesi. Sarà istituito un database informatizzato con dati demografici, biometrici, ecocardiografici, ematologici e di biomarcatori, con possibilità di istituire una Biobanca per la raccolta dei campioni biologici e sarà estesa un'infrastruttura telematica già disponibile (fornita da DEDALUS), che mette in comunicazione i medici di base (ed i cittadini che vi afferiscono) della regione Sicilia con le risorse informatiche interne ad ISMETT al fine di definire programmi di informazione e prevenzione basati su applicativi sia desktop (con privilegi di accesso da garantire ai medici di base) sia mobile (questi ultimi ad accesso generale da parte della popolazione). Infine, sarà sviluppato un programma formativo sulle modifiche dello stile di vita finalizzate a prevenire patologie cardiovascolari, sotto la guida diretta del Patient Care Coordinator (PCC), figura infermieristica ad elevata specializzazione propria dell'organizzazione sanitaria statunitense, e del team multidisciplinare su menzionato.

L'UO-10 (San Martino) prevede l'arruolamento di circa 3.700 soggetti (su 15.000 invitati) di sesso maschile del comune di Genova, stima effettuata considerando l'esperienza maturata dal 2007 nel programma di screening per aneurisma dell'aorta addominale che ha osservato una adesione al programma del 25% circa dei soggetti inviati. In questi soggetti sarà eseguita una visita basale, una valutazione dei fattori di rischio cardiovascolari. I dati raccolti saranno inseriti in un apposito database che prevede la raccolta di dati quali: età, diabete mellito, ipertensione arteriosa, dislipidemia, abitudine tabagica e BMI. Saranno quindi adottate misure per la correzione dei fattori di rischio, suggerite modifiche allo stile di vita e diffuse informazioni relative alle principali malattie cardiovascolari.

L'UO-11 (Ca' Granda) contribuirà a questo WP con l'arruolamento di 2.000 soggetti con almeno 3 fattori di rischio metabolici selezionati da una coorte prospettica di 25.000 soggetti non affetti da patologia cardiovascolare all'arruolamento, seguiti presso il Dipartimento di Medicina TrASFusionale ed Ematologia (DMTE). Questi soggetti saranno ulteriormente caratterizzati mediante esami biochimici e strumentali per il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari, ed avviati a programmi di prevenzione primaria basati sulla modificazione dello stile di vita (calo ponderale e cessazione dell'abitudine al fumo quando necessario, incremento dell'attività fisica, miglioramento della qualità della dieta), implementazione delle linee guida per prevenzione malattie cardiovascolari basate sul trattamento dell'ipertensione arteriosa, dislipidemia ed iperglicemia non diagnosticati e/o non trattati, anche mediante implementazione dei programmi previsti nell'ambito del presente progetto di ricerca.

L'UO-12 (Gemelli) contribuirà con l'arruolamento di 1.000 soggetti (almeno due soggetti per uno stesso nucleo familiare) afferenti ai poliambulatori della Unità di Diagnostica Cardiologica non invasiva (Columbus), del Centro dell'ipertensione, del Centro delle Malattie Endocrine e Metaboliche, residenti nei quartieri periferici limitrofi all'Istituto. I soggetti arruolati dovranno avere un familiare di primo grado con almeno un fattore di rischio cardiovascolare tradizionale (familiarità, fumo, sindrome metabolica, ipertensione, ipercolesterolemia, sedentarietà) escluso il diabete. In tutti i soggetti partecipanti, saranno raccolte informazioni su anagrafica, parametri antropometrici (peso, altezza e circonferenza addominale), fattori di rischio convenzionali in modo semplice, standardizzato e strutturato. Ai soggetti arruolati saranno somministrati i questionari previsti in questo WP per tutte le unità operative partecipanti (Findrisc, Progetto Cuore, condizioni socio-economiche). Inoltre, sarà somministrato un questionario sulla storia della salute e dello stile di vita familiare oltre che personale: registrazione delle malattie e delle condizioni di salute presenti nella famiglia; descrizione dello stile di vita familiare con particolare attenzione alle abitudini alimentari ed alla pratica dell'attività fisica; uso di farmaci (in particolare antibiotici ed inibitori di pompa protonica). L'arruolamento sarà effettuato previa anamnesi clinica ed ematochimica necessaria per escludere malattie cardiovascolari pregresse e/o in atto.

L'UO-13 (San Matteo) prevede l'arruolamento di circa 500 cittadini in prevenzione primaria scelti fra i parenti dei pazienti afferenti al Policlinico san Matteo per motivi cardiologici.

L'UO-14 (SR Pisana) contribuirà a questo WP con l'arruolamento di una coorte di dipendenti del Gruppo San Raffaele per un totale di 150 soggetti con età > 45 anni da inserire in un programma di attività fisica monitorata e combinata ad un'educazione alimentare erogata sul luogo di lavoro volta a ridurre l'incidenza di iperlipidemie e sovrappeso/obesità ed i rischi ad essa connessi quali, ad esempio, l'insorgenza di DM2 e ipertensione. Si tratta di uno studio interventistico che si pone l'obiettivo di prevenire/trattare sovrappeso e/o obesità ed i rischi connessi al diabete mellito tipo 2 (DM2) e all'ipertensione arteriosa. I soggetti arruolati saranno seguiti per un periodo di due anni, nei quali i dipendenti saranno invitati a seguire programmi di educazione alimentare e saranno coinvolti in programmi di attività fisica programmata al di fuori dell'orario di lavoro, associata al monitoraggio periodico della PA e dell'attività mediante accelerometro. Sia nel gruppo intervento che in quello di controllo, l'attività fisica sarà misurata tramite degli accelerometri triassiali che permetteranno una obiettiva valutazione della quantità di esercizio fisico eseguito. Gli accelerometri saranno indossati da ciascun dipendente per 7 giorni alla visita iniziale e per altri 7 giorni ad intervalli trimestrali (con l'esclusione dei mesi delle vacanze estive) da entrambi i gruppi (di intervento e di controllo). Per raggiungere l'obiettivo completo, i dipendenti parteciperanno a lezioni su nutrizione e alimentazione al fine di migliorare l'approccio alimentare, effettuate sul posto di lavoro e realizzate da nutrizionisti. Per valutare il cambiamento di abitudini alimentari, i soggetti dovranno compilare periodicamente un registro alimentare, della durata di tre giorni. Come follow-up dello screening, i dipendenti riceveranno i risultati delle valutazioni effettuate all'inserimento nel protocollo e alla fine dello studio (BMI, pressione sanguigna, glicemia a digiuno e lipidi) associati ai range di normalità e all'interpretazione dei risultati stessi. Se necessario, durante lo studio di follow-up i sanitari si metteranno in contatto diretto con il lavoratore e raccomanderanno le necessarie azioni da intraprendere.

Task 4.4: Supporto scientifico e organizzativo ai MMG.

L'UO-04 contribuirà a questo WP con supporto scientifico e organizzativo ai MMG, compresi quelli affiliati a Co.S., per la pianificazione, l'avvio dello studio, l'arruolamento ed il follow-up dei soggetti coinvolti, per i rapporti con i Comitati etici e la sottomissione del protocollo agli stessi, per la formazione del personale coinvolto sulle norme della GCP, del monitoraggio remoto, per verificare la completezza e congruenza dei dati raccolti e per l'analisi statistica. Questa UO sarà inoltre responsabile della sottomissione del protocollo ai Comitati Etici, della formazione del personale coinvolto sulle norme della GCP, del monitoraggio remoto per la completezza e congruenza dei dati raccolti e dell'analisi statistica. Particolare attenzione sarà diretta al controllo dei dati raccolti e alla loro riservatezza. La completezza dei dati raccolti sarà controllata dall'UO-04 prima che questi siano inclusi nel database della Rete Cardiologica. I dati originali saranno conservati nel database del singolo medico che conterrà i codici che permettono l'allineamento dei dati nelle diverse visite. Compito dell'UO-04 sarà anche quello di accertarsi che tutte le procedure dello studio adottate dagli MMG siano condotte in accordo con le leggi vigenti. In questa Task saranno anche distribuite le SOPs e monitorato lo studio sia in remoto (telefono, computer ecc.) sia "in loco" nei diversi centri di arruolamento.

Deliverables del WP 4

- D4.01** – Relazione su arruolamento delle UO: 01, 02, 03, 05, 06, 07, 08, 09, 10, 11, 12, 13 (M12) – Confidenziale
- D4.02** – Relazione dell'UO-04 su supporto scientifico e organizzativo ai MMG (M12) – Confidenziale
- D4.03** – Relazione Finale su arruolamento delle UO: 01, 02, 03, 04, 05, 06, 07, 08, 09, 10, 11, 12, 13 (M25) – Pubblico

Milestones del WP 4

- M4.01** – Riunione di Start up arruolamento effettuata (M1)
- M4.02** – Arruolamento del 40% dei soggetti previsti in ogni centro (M12)
- M4.03** – Arruolamento del 100% dei soggetti previsti in ogni centro (M22)

WP 5 – Biomarcatori di imaging e biomarcatori funzionali

Data di inizio: Mese 4

Data di completamento: Mese 22

Leader del WP: UO-07 (San Donato)

IRCCS ed Enti responsabili: UO-01 (Monzino), UO-02 (Auxologico), UO-03 (Humanitas), UO-05 (MultiMedica), UO-06 (Neuromed), UO-07 (San Donato), UO-08 (Maugeri), UO-09 (ISMETT), UO-10 (San Martino), UO-11 (Ca' Granda), UO-12 (Gemelli), UO-14 (San Raffaele Pisana)

Obiettivi

Effettuare una definizione precisa e personalizzata del livello di rischio cardiovascolare attraverso l'identificazione e misurazione di danno d'organo subclinico.

Metodologia e materiali di studio

In sottogruppi di soggetti a rischio intermedio afferenti ai vari IRCCS, e in alcuni sottogruppi di soggetti reclutati dagli MMG, saranno valutati i biomarcatori di imaging e biomarcatori funzionali supplementari di seguito descritti.

Task 5.1: Indagini supplementari in soggetti con pre-diabete (eco-carotidi e laser doppler)

Saranno eseguite valutazioni supplementari su 1.000 soggetti con diagnosi di pre-diabete che includono indagini con metodiche di diagnostica non invasiva quali: a) fundus oculi (con valutazione mediante nuovo applicativo che utilizza l'intelligenza artificiale)[39]; b) esame ultrasonografico per la valutazione del profilo aterosclerotico delle carotidi extracraniche con valutazioni morfologiche (IMT, placche, ecolucenza ecc.); c) valutazione dell'indice caviglia-braccio (ABI); d) valutazione della funzionalità del macrocircolo mediante misura della vasodilatazione mediata dal flusso (flow mediated dilation or FMD) dell'arteria brachiale e del microcircolo sottocutaneo mediante laser-Doppler (UO-1).

Task 5.2: Indagini supplementari in soggetti con fattori di rischio (ECG, eco-color, eco-TSA ecc.)

Saranno eseguite valutazioni supplementari su soggetti reclutati dai MMG afferenti agli IRCCS dell'area lombarda in 500 soggetti per la definizione precisa e personalizzata del livello di rischio cardiovascolare attraverso l'identificazione di danno d'organo subclinico (UO-2). Saranno eseguiti: ecocardiogramma color doppler, eco doppler TSA, pulse wave velocity carotido-femorale con metodica tonometrica, microalbuminuria e rapporto albumina/creatinina urinarie.

Task 5.3: Indagini supplementari in soggetti con fattori di rischio: calcium score coronarico

Sarà eseguita la valutazione quantitativa del calcio coronarico (calcium score) mediante la metodica di imaging TAC cardiaca a bassa dose senza somministrazione di mezzo di contrasto in circa 1.000 dei 2.000 soggetti arruolati nel programma di prevenzione primaria cardiovascolare (UO-03).

Task 5.4: Indagini supplementari in soggetti con fattori di rischio (parametri dinamici e funzionali della risposta cardiovascolare)

Saranno effettuate indagini vascolari mediante eco-color Doppler dei tronchi sovraortici (Eco-TSA) per la valutazione dello spessore medio intimale (IMT), dello strain parietale e delle alterazioni flussimetriche presenti in caso di stenosi da aterosclerosi carotidea e della presenza e morfologia di eventuali placche aterosclerotiche in soggetti con fattori di rischio. L'UO-07, contribuirà inoltre con la valutazione funzionale mediante analisi dei gas espirati quale indice di capacità funzionale residua allo scopo di estrinsecare fenotipi funzionali patologici caratterizzati da potenziali anomalie in risposta ventilatoria, emodinamica e scambio dei gas, altamente prognostiche nel malato cardiaco ma non inquadrati in un concetto di prevenzione e rischio cardiovascolare (UO-07).

Task 5.5: Indagini supplementari (ABI, calcium score coronarico e eco-carotidi)

Saranno eseguiti test per la valutazione del danno aterosclerotico (ABI, calcium score coronarico e ecocolor doppler TSA) nei soggetti con necessità di ulteriore stratificazione del rischio (soggetti con score 15-19% o giudizio clinico stimabili in circa n=200). Il rilievo dell'ankle-brachial index (ABI) verrà effettuato mediante apparecchio dedicato con rilievo automatizzato della pressione sistolica ai quattro arti e calcolo dei relativi rapporti. L'esame ecocolor doppler TSA avverrà mediante utilizzo di apparecchio ecografico con impiego di sonda lineare da 7.5 mHz e scannerizzazione dell'intero asse

carotide comune-carotide interna-carotide esterna bilateralmente. A tale livello si procederà al rilievo del massimo IMT e della valutazione di eventuali placche ateromasiche (sede, ecogenicità, omogeneità, superficie e grado di stenosi mediante metodo ECST in proiezione trasversale) (UO-8).

Task 5.6: Indagini supplementari (marker di prevenzione primaria)

Saranno identificati nuovi possibili marker di prevenzione primaria. I soggetti arruolati si sottoporranno ad una visita cardiologica ed ECG in 12 derivazioni. Di questi, circa 50 andranno incontro ad un programma di training fisico e di modifiche dello stile di vita, coordinato da un team che includa oltre al medico ed infermiere, anche psicologo clinico, nutrizionista, fisioterapista e specialista in scienze motorie (UO-9).

Task 5.7: Indagini supplementari (eco-aorta addominale e assi iliaci)

In tutti i soggetti reclutati dall'UO-10 sarà eseguito un ecocolorDoppler dell'aorta addominale e degli assi iliaci per la diagnosi precoce della presenza di aneurismi dell'aorta addominale. I soggetti con esito positivo saranno inseriti in un piano di follow-up con cadenza semestrale o annuale a seconda del diametro aortico rilevato. In particolare in caso di esame positivo e di riscontro di aneurisma con diametro compreso tra 3 e 4 cm, i soggetti saranno richiamati per eseguire un controllo ecocolorDoppler con cadenza annuale; in caso di diametro aortico superiore a 4 cm saranno richiamati per eseguire il controllo ecocolorDoppler con cadenza semestrale ed in caso di diametro aortico con diametro superiore a 5 cm i soggetti saranno sottoposti ad un esame TC per l'eventuale trattamento della patologia aneurismatica aortica (UO-10).

Task 5.8: Indagini supplementari (eco-carotidi e fibroscan)

Sarà eseguito un ecodoppler dei tronchi sovra-aortici con valutazione di CC-IMT e presenza e caratteristiche di placche carotidiche (nei soggetti con rischio cardiovascolare >7.5% ed in quelli con almeno 3 fattori di rischio metabolici alla valutazione annuale) e fibroscan eseguito nei 2.000 soggetti che presentano almeno 3 fattori di rischio metabolico per la valutazione della deposizione di grasso ectopico a livello epatico (CAP score) (UO-11).

Task 5.9: Indagini supplementari (screening cardiologico e eco-carotidi)

Sarà eseguito uno screening cardiologico comprendente oltre alla visita cardiologica con ECG in 12 derivazioni (necessari all'arruolamento dei soggetti) anche l'ecocardiografia color-doppler trans-toracica e l'ultrasonografia carotidea per la misurazione dello spessore del complesso medio-intimale della carotide comune (cIMT) in tutti i 1000 soggetti arruolati (UO-12).

Deliverables del WP 5

D5.01 – Relazione delle UO: 01, 02, 03, 06, 07, 08, 09, 10, 11, 12 su indagini supplementari (M12)
– Confidenziale

D5.02 – Relazione Finale delle UO: 01, 02, 03, 06, 07, 08, 09, 10, 11, 12 su indagini supplementari (M25) – Pubblico

Milestones del WP 5

M5.01 – Riunione di Start up su indagini supplementari effettuata (M1)

M5.02 – Indagini supplementari delle UO: 01, 02, 03, 06, 07, 08, 09, 10, 11 e 12 effettuate nel 40% dei soggetti arruolati (M12)

M5.03 – indagini supplementari delle UO: 01, 02, 03, 06, 07, 08, 09, 10, 11 e 12 effettuate nel 100% dei soggetti arruolati (M22)

WP 6 – Biomarcatori ematochimici

Data di inizio: Mese 4

Data di completamento: Mese 22

Leader del WP: UO-05 (MultiMedica)

IRCCS ed Enti responsabili: UO-01 (Monzino), UO-02 (Auxologico), UO-03 (Humanitas), UO-05 (MultiMedica), UO-06 (Neuromed), UO-07 (San Donato), UO-08 (Maugeri), UO-09 (ISMETT), UO-10 (San Martino), UO-11 (Ca' Granda), UO-12 (Gemelli), UO-14 (San Raffaele Pisana)

Obiettivi

Effettuare una definizione precisa e personalizzata del livello di rischio cardiovascolare attraverso la misurazione di biomarcatori ematochimici supplementari e attraverso la raccolta dati e analisi socio-economiche, psicologiche ecc. che sarà effettuata raccogliendo dati mediante questionari di tipo: anamnestico, alimentare (EPC FFQ), sull'attività fisica, sulla qualità della vita (FS36), su test psicometrici, su fattori sociali (occupazione, ISEE, ISEE, ecc.), ambientale e menomazione cognitiva. Attenzione particolare sarà diretta alla riduzione del consumo di sale e all'applicazione di strategie per il monitoraggio di questo aspetto.

Metodologia e materiali di studio

Nei soggetti afferenti ai vari IRCCS, e in sottogruppi di soggetti reclutati dagli MMG, saranno valutati i biomarcatori ematochimici supplementari di seguito descritti.

Task 6.1: Valutazioni biomarcatori ematochimici supplementari

L'UO-01 (Monzino) contribuirà con la conferma della diagnosi di pre-diabete in un sottogruppo di 1.000 soggetti reclutati dagli MMG nell'area lombarda e in altre aree, che avevano una diagnosi di pre-diabete effettuata solo sulla base del valore di emoglobina glicata e con attività volte ad impedire che la diagnosi di pre-diabete si trasformi in diagnosi di diabete conclamato. In particolare in ciascun soggetto sarà eseguita la misurazione standardizzata della HbA1c (effettuata mediante HPLC) e un test orale di tolleranza al glucosio da 75 grammi. Nei soggetti con diagnosi pre-diabete, inclusi nella fase di follow-up saranno anche eseguiti i seguenti esami: colesterolo totale e HDL, trigliceridi, colesterolo LDL (calcolato), apolipoproteina A1, apolipoproteina B, lipoproteina(a), hs-PCR, microalbuminuria (A/C ratio), creatinina (eGFR).

L'UO-02 (Auxologico) contribuirà a questo WP con la misura dei seguenti biomarcatori: colesterolo plasmatico totale, LDL, HDL, trigliceridi plasmatici, glicemia, Hb glicata, omocisteinemia, lipoproteina Lp(a), uricemia.

UO-03 (Humanitas) determinerà uno score infiammatorio (basato sui livelli sistemici di proteina C-reattiva ad alta sensibilità, citochine infiammatorie, indicatori di stress ossidativo) e rischio trombotico nei 2000 soggetti arruolati.

UO-05 (MultiMedica) in soggetti reclutati da MMG nell'area lombarda e in altre aree sarà valutato il carico di glucosio, per accertare la condizione di diabete, il BNP (Brain Natriuretic Peptide), un importante analita utile per la stratificazione del rischio cardiovascolare, la microalbuminuria, principale fattore di danno renale, e alcuni miRNA noti per permettere una rilevazione della condizione di scompenso cardiaco, come il miR-21, il miR-423-5p e il miR-499-5p.

L'UO-06 (Neuromed) contribuirà a questo WP con valutazioni di biomarcatori ematochimici supplementari.

L'UO-07 (San Donato) valuterà indicatori cardiaci (ST-2, IL-33, GDF-15), indicatori cardiometabolici (glicemia, insulinemia, omocisteina, IL-6, PCR, sRAGE, emoglobina glicata, HDL, LDL, trigliceridi e colesterolo totale, Na⁺, K⁺) e un questionario sull'attività fisica quotidiana (IPAQ).

L'UO-08 (Maugeri) eseguirà indagini ematochimiche quali glicemia basale, uricemia, microalbuminuria in circa 500 soggetti con rischio intermedio.

L'UO-09 (ISMETT) valuterà biomarcatori indicatori di stress e/o danno cardiaco quali l'esame emocromocitometrico, il profilo lipidico (colesterolo totale, HDL, LDL e trigliceridi), la funzionalità renale (creatinina, azotemia, sodio e potassio).

UO-11 (Ca' Granda) eseguirà esami ematochimici aggiuntivi (microalbuminuria, Ast, Ggt, HbA1c, insulinemia, caratterizzazione della bilancia coagulativa ecc.) e biomarcatori di lipotossicità. Inoltre, registrerà l'utilizzo di integratori, consumo di caffè ed alcool mediante questionario AUDIT, i livelli di attività fisica e l'aderenza ad un modello di dieta mediterranea).

L'UO-12 (Gemelli) valuterà la presenza di LDL ossidate (OxLDL), di ulteriori parametri dell'assetto lipidico [Lp(a)], e di marcatori sistemici di infiammazione (Proteina C-reattiva ad alta sensibilità). Sarà somministrato un questionario sulla storia della salute, dello stile di vita e delle condizioni socio-economiche familiari oltre che personali, effettuata un'analisi accurata delle abitudini alimentari ed intraprese attività volte a limitare l'assunzione di sodio.

Deliverables del WP 6

D6.01 – Relazione delle UO: 01, 02, 03, 05, 06, 07, 08, 09, 10, 11 e 12 su indagini ematochimiche supplementari (M12) – Confidenziale

D6.02 – Relazione Finale delle UO: 01, 02, 03, 05, 06, 07, 08, 09, 10, 11 e 12 su indagini ematochimiche supplementari (M25) – Confidenziale

Milestones del WP 6

M6.01 – Riunione di Start up su indagini di ematochimica supplementari effettuata (M1)

M6.02 – Indagini supplementari di ematochimica delle unità 01, 02, 03, 05, 06, 07, 08, 09, 10, 11 e 12 effettuate nel 40% dei soggetti arruolati (M12)

M6.03 – Indagini supplementari di ematochimica delle unità UO: 01, 02, 03, 05, 06, 07, 08, 09, 10, 11 e 12 effettuate nel 100% dei soggetti arruolati (M22)

WP 7 – Analisi supplementari (analisi genetiche, trascrittomiche ed altre -omiche compreso il microbioma)

Data di inizio: Mese 4

Data di completamento: Mese 22

Leader del WP: UO-03 (Humanitas)

IRCCS ed Enti responsabili: UO-01 (Monzino), UO-02 (Auxologico), UO-03 (Humanitas), UO-05 (MultiMedica), UO-06 (Neuromed), UO-07 (San Donato), UO-08 (Maugeri), UO-10 (San Martino), UO-11 (Ca' Granda), UO-12 (Gemelli), UO-13 (San Matteo)

Obiettivi

Effettuare in sottogruppi specifici una definizione precisa e personalizzata del livello di rischio cardiovascolare attraverso analisi genetiche, trascrittomiche ed altre -omiche compreso il microbioma.

Task 7.1: Indagini -omiche: analisi multigene per la diagnosi precoce del diabete dell'UO-01 (Monzino) e UO-13 (San Matteo).

Soggetti diabetici e pre-diabetici saranno arruolati presso l'UO-1 (Monzino) e presso l'UO di Genetica del San Matteo (UO-13) e i relativi campioni ematici raccolti dall'UO-13 per la messa a punto di un pannello di analisi multigene che consenta l'identificazione di un genotipo a rischio prima della comparsa del fenotipo clinico.

Il pannello di geni oggetto dello studio, riassunto nella tabella di seguito riportata, potrà variare nel corso della ricerca sulla base dei risultati raggiunti.

GENE	OMIM	PHENOTYPE
HNF1A	* 142410	IDDM, MODY, type III
HNF4A	* 600281	MODY, type I
HNF1B	* 189907	Diabetes mellitus, non insulin-dependent
PDX1	* 600733	MODY, type IV
NEUROD1	* 601724	Maturity-onset diabetes of the young 6; Diabetes mellitus, noninsulin-dependent (AD)
GCK	* 138079	Diabetes mellitus, noninsulin-dependent, late onset; Hyperinsulinemic hypoglycemia, familial, 3; MODY, type II
KCNJ11	* 600937	Hyperinsulinemic hypoglycemia, familial, 2 (AR); Maturity-onset diabetes of the young, type 13 (AD) [Diabetes mellitus, type 2, susceptibility to] (AD)
ABCC8	* 600509	Diabetes mellitus, noninsulin-dependent (AD):Hyperinsulinemic hypoglycemia, familial, 1 (AD,AR)
INS	* 176730	Diabetes mellitus, insulin-dependent, 2; Hyperproinsulinemia; Maturity-onset diabetes of the young, type 10
MITOCHONDRIAL DNA m.3243A>G; m.8296A>G; m.14577T>G		

I test genetici saranno eseguiti analizzando un pannello NGS multigene in DNA estratto da campioni ematici; i risultati saranno analizzati con pipeline bioinformatica validata; le mutazioni e le varianti con potenziale effetto funzionale saranno confermate con sequenziamento Sanger; i dati saranno inseriti in database con pseudo-anonimizzazione dei casi (tracciabili mediante codice), insieme ai dati biochimici e alle informazioni cliniche pertinenti e relative a ciascun caso/paziente. Le fasi di sviluppo tecnico del progetto prevedono il trasferimento dell'analisi NGS su 1) DNA estratto da scrub buccale; 2) dry blood spot su filter paper Whatman. A questo seguirà validazione previo confronto con i risultati ottenuti da DNA da sangue (gold standard attuale come da linee guida). L'interpretazione dei risultati, specie per varianti a significato non noto, si avvarrà delle tecniche *in silico* correntemente validate allo scopo, sulla correlazione con i dati biochimici, e sull'eventuale segregazione nell'ambito della famiglia.

Task 7.2: Indagini -omiche: valutazione genica, genomica e biomolecolare dell'UO-02 (Auxologico), UO-03 (Humanitas), UO-05 (MultiMedica), UO-06 (Neuromed)

Saranno valutati gli aspetti genetici e genomici nella predisposizione allo sviluppo di malattia cardiovascolare e con analisi GWAS in gruppi selezionati per approfondimenti specifici. In particolare, saranno analizzati aspetti genetici e genomici di pazienti con forte familiarità per ipertensione, diabete e ipercolesterolemia (UO-02).

Saranno raccolti campioni per analisi genetiche correlate all'ipercolesterolemia (UO-05).

Saranno messi a disposizione campioni biologici (buffy coat, plasma, siero, urine) conservati nella biobanca Moli-Sani per la valutazione di marcatori precoci genetico-molecolari di danno vascolare e su indicatori precoci di rischio genetico-molecolari. Ciò permetterà anche di valutare la predittività di nuovi marcatori precoci di patologie cardiovascolari ed eventi collegati, ad esempio ictus (UO-06).

Task 7.3 analisi del microbioma dell'UO-11 (Ca' Granda) e UO-12 (Gemelli)

L'UO-11 caratterizzerà in 200 individui il microbioma intestinale nelle feci mediante a) l'analisi metagenomica (tassonomica e funzionale) e valutazione dei livelli sierici di TMAO e di altri metaboliti di origine batterica, e b) l'interazione del microbioma con i fattori di rischio classici.

L'UO-12 (Gemelli) eseguirà in tutti i 1000 soggetti arruolati l'analisi metagenomica (tassonomica e funzionale) del microbioma intestinale mediante sequenziamento di nuova generazione dell'rDNA 16S batterico e la valutazione dei livelli sierici dell'ossido di Trimetilammina (TMAO) e di altri metaboliti sierici di origine batterica mediante cromatografia liquida o gassosa accoppiata a spettrometria di massa. Sarà valutata l'interazione del microbioma con i fattori di rischio classici, indagato il ruolo del nucleo familiare nel determinare un microbioma alterato nel singolo e valutata la reversibilità dei meccanismi osservati in risposta a cambiamenti nello stile di vita.

Deliverables del WP 7

- D7.01** – Relazione delle UO: 01, 02, 03, 05, 06, 07, 08, 09, 10, 11, 12 e 13 sulle indagini "-omiche" (M12) – Confidenziale
- D7.02** – Relazione Finale delle UO: 01, 02, 03, 05, 06, 07, 08, 09, 10, 11, 12 e 13 sulle indagini "-omiche" (M25) – Pubblico

Milestones del WP 7

- M7.01** – Riunione di Start up su indagini "-omiche" effettuata (M1)
- M7.02** – Indagini "-omiche" delle unità 01, 02, 03, 05, 06, 07, 08, 09, 10, 11, 12 e 13 effettuate nel 40% dei soggetti arruolati (M12)
- M7.03** – Indagini "-omiche" delle unità 01, 02, 03, 05, 06, 07, 08, 09, 10, 11, 12 e 13 effettuate nel 100% dei soggetti arruolati (M22)
- M7.04** – Chip per la diagnosi precoce del diabete dell'UO-13 realizzato (M22)

WP 8 – Analisi con intelligenza artificiale

Data di inizio: Mese 19

Data di completamento: Mese 24

Leader del WP: UO-06 (Neuromed)

IRCCS ed Enti responsabili: UO-01 (Monzino), UO-02 (Auxologico), UO-03 (Humanitas), UO-05 (MultiMedica), UO-06 (Neuromed), UO-07 (San Donato), UO-10 (Policlinico San Martino), UO-11 (Ca' Granda)

Obiettivi

Effettuare analisi basate sull'intelligenza artificiale allo scopo di determinare se, partendo da un insieme specifico di variabili di input (fattori di rischio convenzionali ed emergenti), le reti neurali artificiali (ANN) sia possibile ottenere un'identificazione più accurata dei pazienti ad alto rischio rispetto ai modelli statistici classici applicati agli stessi dati. A tal fine, saranno confrontati i risultati di modelli statistici classici (ad es GLM regressioni logistiche ecc e, per quanto riguarda la predizione di eventi, modelli di Cox) con i risultati dei modelli basati su reti neurali artificiali.

Effettuare analisi con metodiche di *machine learning* (reti neurali, support vector machine, clustering, ecc.) che permettono di integrare grandi database, anche tra loro eterogenei, al fine di modellizzare complesse relazioni non lineari e superare alcuni dei limiti imposti dai metodi statistici convenzionali.

Metodologia e materiali di studio

Task 8.1: Analisi con reti neurali artificiali

Diversi tipi di reti neurali artificiali saranno addestrate per identificare i pazienti che hanno risposto in modo adeguato agli interventi effettuati dopo un anno di follow-up o che hanno sviluppato nuovi eventi vascolari (endpoint combinato a 7 anni dipendente dall'ottenimento di ulteriori fondi). La fase di training, eseguita su metà dell'intero set di dati, sarà seguita da una fase di test in cui le ANN addestrate saranno testate sulla restante metà del set di dati. La performance di ogni ANN sarà valutata confrontando l'accuratezza di previsione rispetto a quella ottenuta utilizzando l'analisi statistica classica. L'analisi con ANN sarà progettata per identificare i pazienti ad alto rischio a partire dallo stesso insieme di dati utilizzato per l'analisi statistica classica.

Task 8.2: Confronto dei risultati

Questo task mette a confronto i risultati ottenuti con l'analisi statistica classica rispetto all'analisi delle ANN.

Task 8.3: Sviluppo di un modello automatico per la valutazione del rischio cardio-metabolico

Tutti i soggetti reclutati presso l'UO-07 saranno valutati al momento dell'arruolamento al fine di definire la loro classe di rischio cardio-metabolico (basso/medio/alto). I dati ottenuti saranno usati per sviluppare un modello automatico per la valutazione dello stato di rischio cardio-metabolico.

Nello specifico, i dati acquisiti saranno preparati al fine di limitare la presenza di: valori estremi, mancanti o errati, di variabili categoriali ad elevata cardinalità e di variabili duplicate o ridondanti, inoltre, per rendere più efficiente il processo di classificazione, tutti i dati acquisiti su scala continua saranno standardizzati in modo da fare media nulla e varianza unitaria. Terminata la fase di *pre-processing*, i dati raccolti saranno elaborati utilizzando una rete neurale profonda, approccio che permette di integrare i processi di selezione delle variabili in ingresso e di classificazione in modo efficiente e automatico.

I parametri del modello saranno inizializzati e poi ottimizzati durante la fase di apprendimento (training) e validazione, in modo da massimizzarne le prestazioni del classificatore. A tale scopo sarà utilizzato un processo di apprendimento supervisionato, che permette di ottimizzare le performance del classificatore sulla base della classe di rischio attribuita ad ogni soggetto arruolato dal personale medico coinvolto nello studio. Per limitare problemi di over-fitting e di campionamento asimmetrico, verrà effettuata una validazione incrociata (cross validation), in cui i soggetti in studio saranno ripetutamente ricombinati e suddivisi nei due gruppi. Al termine del processo, sarà selezionato il modello più performante.

Le prestazioni del modello finale saranno confrontate con classificatori sviluppati con altri algoritmi di *machine learning* afferenti alla classe di metodi ad apprendimento supervisionato (es. support vector machine o alberi decisionali) e con un modello di regressione logistica sviluppati a partire dalle medesime variabili in ingresso. Tali performance verranno valutate in termini di accuratezza, sensibilità, specificità, analisi delle curve ROC e F1 score.

Deliverables del WP 8

D8.01 – Relazione delle UO: 01, 02, 03, 05, 06, e 07 su analisi dei dati con intelligenza artificiale (M24) - Confidenziale

D8.02 – Relazione delle UO: 01, 02, 03, 05, 06, e 07 sui risultati del confronto (M24) – Confidenziale

D8.03 – Relazione Finale delle unità 01, 02, 03, 05, 06, e 07 su analisi dei dati con intelligenza artificiale (M25) – Pubblico

Milestones del WP 8

M8.01 – Riunione di Start up su intelligenza artificiale effettuata (M1)

M8.02 – Risultati di analisi statistica con intelligenza artificiale e confronto dei risultati analisi statistica classica vs intelligenza artificiale (M24)

M8.03 – Conferenza finale su analisi statistica con intelligenza artificiale effettuata (M25)

WP 9 – Dissemination, exploitation, aspetti legali e di proprietà intellettuale

Data di inizio: Mese 12

Data di completamento: Mese 24

Leader del WP: UO-11 (Ca' Granda)

IRCCS ed Enti responsabili: UO-01 (Monzino), UO-02 (Auxologico), UO-03 (Humanitas), UO-04 (Mario Negri), UO-05 (MultiMedica), UO-06 (Neuromed), UO-07 (San Donato), UO-08 (Maugeri), UO-09 (ISMETT), UO-10 (San Martino), UO-11 (Ca' Granda), UO-12 (Gemelli), UO-13 (San Matteo), UO-14 (San Raffaele Pisana), UO-15 (Co.S.), UO-16 (Società Italiana per la salute digitale e la telemedicina), UO-17 (Fondazione Romeo ed Enrica Invernizzi di Milano)

Obiettivi

a) definire, coordinare e gestire tutti gli aspetti legali e di proprietà intellettuale, b) sviluppare un piano di sfruttamento dei risultati stessi adeguato e c) realizzare un piano di divulgazione dei risultati del progetto al pubblico destinatario.

Task 9.1: Aspetti legali e di proprietà intellettuale

Per questo WP sarà istituita una Commissione che avrà il compito di valutare il grado di innovazione di qualsiasi output (tangibile o intangibile) generato dal progetto, come ad esempio risultati, dati, materiali, conoscenze o informazioni documentabili di qualsiasi forma o natura e supportare le attività necessarie per la definizione delle strategie da attuare in materia di tutela dei risultati e della

loro valorizzazione. Nello specifico, saranno analizzati i frutti dell'inventiva e dell'ingegno, la tutela e la valorizzazione della proprietà industriale nelle sue diverse forme: brevetti d'invenzione, diritto d'autore, marchi ecc., salvaguardando i diritti di proprietà intellettuale generati dai progetti della Rete Cardiologica. Saranno inoltre garantiti la tutela del *know-how* preesistente generato dai singoli titolari, tutti i risultati totali o parziali ottenuti in collaborazione durante lo svolgimento del Progetto e tutte le informazioni ad essi relativi.

Task 9.2: Exploitation dei risultati

I risultati per lo sfruttamento sono attesi in termini di protocolli diagnostici per l'identificazione precoce di pazienti ad alto rischio. L'accento è posto a livello sia scientifico che dei servizi sanitari, suggerendo misure preventive che i sistemi sanitari nazionali dovranno applicare e fornendo indicazioni per ricerche future. Lo studio inoltre consentirà lo sviluppo di procedure diagnostiche per l'identificazione precoce dei pazienti oggi classificati in modo subottimale dagli algoritmi per la stima del rischio basati sui fattori di rischio convenzionali. L'enfasi è data a livello di "Impresa Tecnologica", che potrà percepire utili attraverso i ricavi derivanti dalla vendita di APPs e metodologie diagnostiche sviluppate.

Sulla base di un'analisi costo-beneficio, sarà possibile stimare se le nuove metodologie implementate hanno la potenzialità di portare ad un prolungamento della vita che, a sua volta, dovrebbe tradursi in una riduzione della spesa sanitaria pubblica e nella liberazione di risorse per altri investimenti produttivi. Un risparmio sulla spesa sanitaria pubblica, a parità di dimensione della popolazione, si tradurrà in un aumento del livello di efficienza del sistema sociale, contribuendo in questo modo ad uno sviluppo competitivo, non solo limitato al sistema produttivo, ma esteso all'intero contesto socio-economico. In questo quadro si stabilisce anche il profilo economico delle due modalità alternative di identificazione (e quindi di trattamento) dei pazienti ad alto rischio (fattori di rischio vs. fattori di rischio più variabili aggiuntive) e l'impatto potenziale della diagnosi precoce della malattia sulla qualità della vita e sulla ricerca del servizio sanitario nazionale (SSN). Infine, l'individuazione di nuovi biomarcatori per la diagnosi non invasiva dell'aterosclerosi preclinica, la diffusione del nuovo *know-how* nelle strutture sanitarie, il rilascio di risorse pubbliche attraverso l'aumento dell'efficienza della funzione sanitaria e l'individuazione di un uso più razionale e controllato dei farmaci anti aterosclerotici genererà importanti opportunità per creare e mantenere un livello occupazionale, soprattutto di giovani laureati ad alto livello di specializzazione.

Task 9.3: Dissemination

I risultati del progetto saranno presentati, utilizzando adeguati strumenti di comunicazione (sito web del progetto, pubblicazioni scientifiche, ecc.) e iniziative (partecipazione a conferenze e congressi nazionali/internazionali, campagne di sensibilizzazione del pubblico, ecc.) ai seguenti gruppi individuati come target:

- comunità scientifica (clinici e ricercatori);
- autorità sanitarie/servizi sanitari;
- comunità imprenditoriale (aziende informatiche, alimentari);
- pazienti/pubblico in generale (social media).

Gli articoli scientifici generati grazie ai risultati del progetto saranno pubblicati su riviste scientifiche nazionali ed internazionali di epidemiologia e di medicina cardiovascolare e su riviste di nazionali ed internazionali di Sanità pubblica.

La *dissemination* dei risultati non dovrà comunque pregiudicare la tutela dei diritti di proprietà intellettuale degli stessi.

Deliverables del WP 9

D9.01 – Relazione dell'UO-11 (Ca' Granda) su piano di dissemination e di sfruttamento (M18) – Confidenziale

D9.02 – Materiale per prima pubblicazione scientifica preparato (M25) – Confidenziale

D9.03 – Relazione aspetti legali e di proprietà intellettuale (M25) – Confidenziale

D9.04 – Relazione Finale dell'UO-11 (Ca' Granda) su dissemination, exploitation, aspetti legali e di proprietà intellettuale (M25) - Pubblico

Milestones del WP 9

M9.01 – Riunione di Start up su dissemination, exploitation, aspetti legali e di proprietà intellettuale effettuata (M1)

M9.02 – Aspetti legali e di proprietà intellettuale definiti (M12)

M9.03 – Risultati del progetto disponibili per la dissemination (M25)

M9.04 – Risultati del progetto disponibili per lo sfruttamento (M25)

M9.05 – Conferenza finale su risultati del progetto (M25)

TABELLA: LISTA DEI WORKPACKAGES

WP N°	Nome del Work package	Partecipanti responsabili n° ¹	Mese d'inizio	Mese di fine	Deliverable n° ²
1	Coordinamento	UO: 01, 02, 03, 04, 05, 06, 07, 08, 09, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17	1	25	1.01, 1.02, 1.03, 1.04
2	Piattaforma tecnologica (Telemedicina and Mobile Health)	UO: 01, 02, 03, 04, 05, 06, 07, 08, 09, 10, 11, 12, 13, 14, 16	1	9	2.01, 2.02, 2.03, 2.04, 2.05,
3	Biobanca	UO: 01, 02, 03, 06, 07, 08, 09, 10, 11, 12	1	24	3.01, 3.02
4	Arruolamento	UO: 01, 02, 03, 04, 05, 06, 07, 08, 09, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16	4	22	4.01, 4.02, 4.03
5	Biomarcatori di imaging e biomarcatori funzionali	UO: 01, 02, 03, 05, 06, 07, 08, 09, 10, 11, 12, 14	4	22	5.01, 5.02
6	Biomarcatori ematochimici	UO: 01, 02, 03, 05, 06, 07, 08, 09, 10, 11, 12, 14	4	22	6.01, 6.02
7	Analisi supplementari (Analisi genetiche, trascrittomiche ed altre – omiche compreso il microbioma)	UO: 01, 02, 03, 05, 06, 07, 08, 10, 11, 12, 13	4	22	7.01, 7.02
8	Analisi con intelligenza artificiale	UO: 01, 02, 03, 05, 06, 07, 10, 11	19	24	8.01, 8.02, 8.03
9	Dissemination, exploitation e aspetti legali e di proprietà intellettuale	UO: 01, 02, 03, 04, 05, 06, 07, 08, 09, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17	12	24	9.01, 9.02, 9.03, 9.04

DIAGRAMMA DI GANTT

Presentazione grafica della dimensione temporale delle componenti del progetto

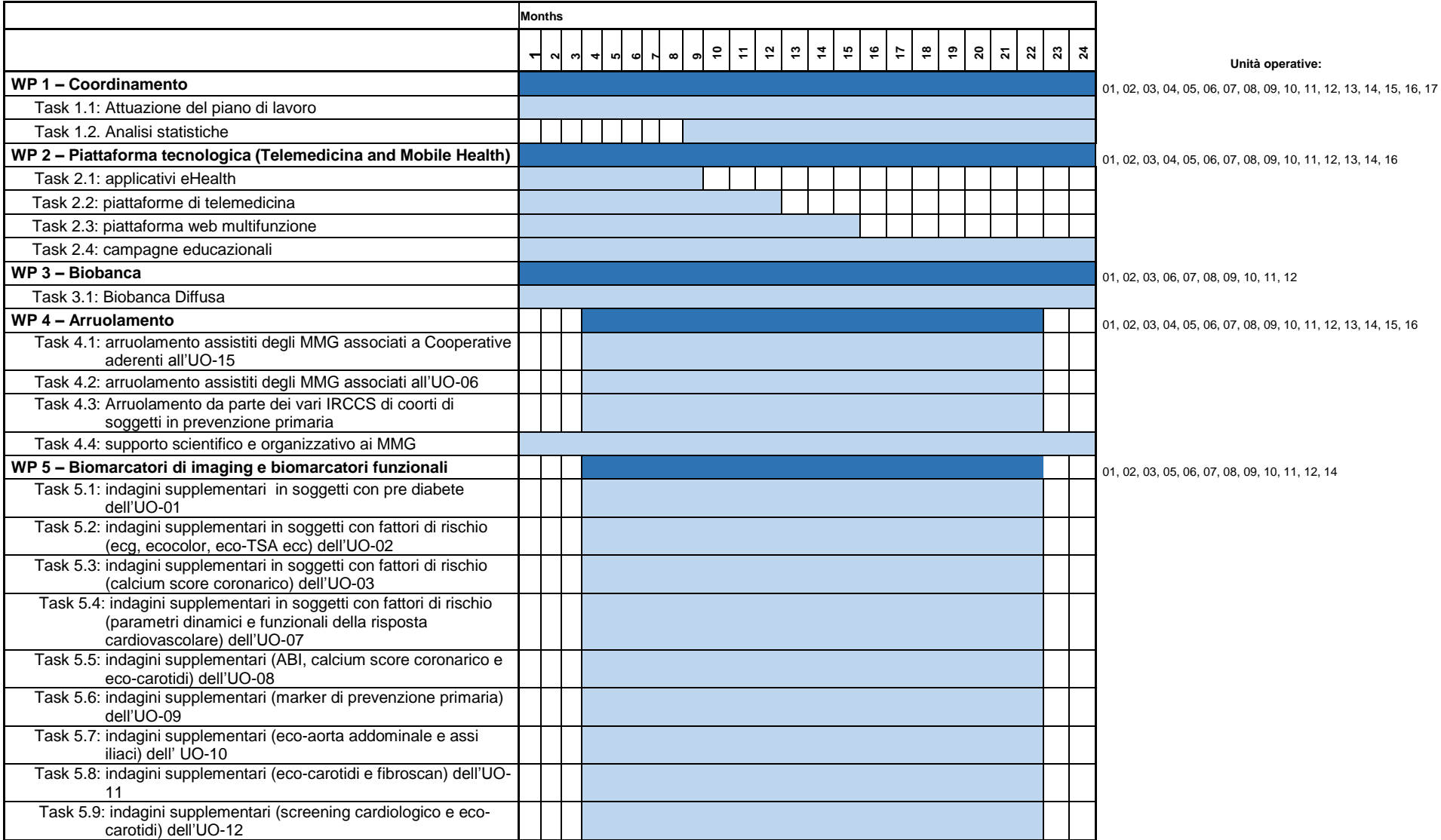
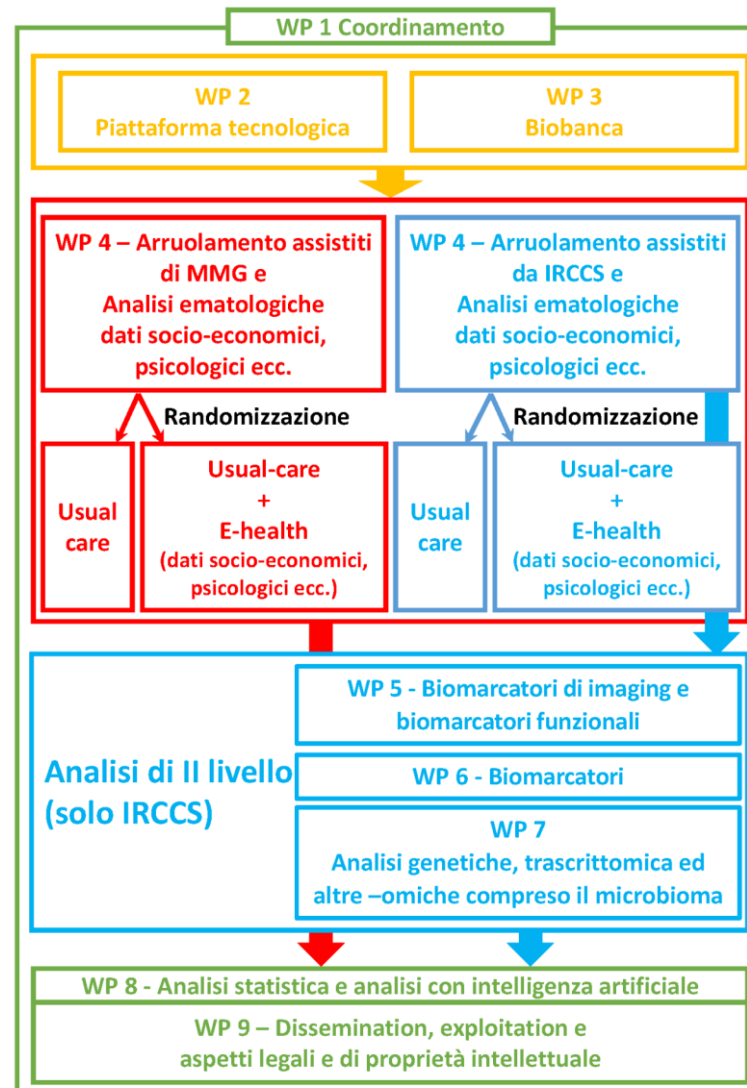


DIAGRAMMA DI PERT

Diagramma di flusso che descrive i collegamenti tra i diversi workpackages



LISTA DEI DELIVERABLES

WP N°	Deliverable N°	Titolo del deliverable	Mese di consegna	Natura	Livello di diffusione ¹	Obiettivo di diffusione ²
WP-1	1.01	Piano di lavoro del progetto	M1	R	CO	Consorzio, Ministero
WP-2	2.01	Relazione dell'UO-16 su applicativi 1 e 2	M12	R	CO	Consorzio, Ministero
WP-2	2.02	Relazione dell'UO-02 su applicativo 3 e sulle piattaforme di telemedicina 1, 2 e 3	M12	R	CO	Consorzio, Ministero
WP-2	2.03	Relazione dell'UO-01 su piattaforma web multifunzione	M12	R	CO	Consorzio, Ministero
WP-2	2.04	Relazione dell'UO-07 su campagne educazionali	M12	R	CO	Consorzio, Ministero
WP-3	3.01	Relazione biobanca delle UO 01, 02, 03, 06, 07, 08, 09, 10,11, 12	M12	R	CO	Consorzio, Ministero
WP-4	4.01	Relazione arruolamento dell'UO-01 , 02, 03, 05, 06, 07, 08, 09, 10, 11, 12, 13,	M12	R	CO	Consorzio, Ministero
WP-4	4.02	Relazione dell'UO-04 supporto scientifico e organizzativo ai MMG	M12	R	CO	Consorzio, Ministero
WP-5	5.01	Relazione dell'UO-01, 02, 03, 06, 07, 08, 09, 10, 11, 12 su indagini supplementari	M12	R	CO	Consorzio, Ministero
WP-6	6.01	Relazione delle UO:-01, 02, 03, 05, 06, 07, 08, 09, 10, 11, 12 su indagini ematochimiche supplementari	M12	R	CO	Consorzio, Ministero
WP-7	7.01	Relazione delle UO:-01 , 02, 03, 05, 06, 07, 08, 09, 10, 11, 12, 13 su indagini "-omiche"	M12	R	CO	Consorzio, Ministero
WP-1	1.02	Relazione dell'UO-01 su analisi dei dati di base	M18	R	CO	Consorzio, Ministero
WP-9	9.01	Relazione dell'UO-11 su piano di Dissemination e di sfruttamento	M18	R	CO	Consorzio, Ministero
WP-1	1.03	Relazione finale dell'UO-01 delle analisi statistiche	M24	R	CO	Consorzio, Ministero

WP-8	8.01	Relazione delle UO: 01, 02, 03, 05, 06, e 07 su analisi dei dati con intelligenza artificiale	M24	R	CO	Consorzio, Ministero
WP-8	8.02	Relazione delle UO: 01, 02, 03, 05, 06, e 07 sui risultati del confronto	M24	R	CO	Consorzio, Ministero
WP-1	1.04	Relazione Finale dell'UO-01 su coordinamento	M25	R	PU	Consorzio, Ministero
WP-2	2.05	Relazione Finale delle UO: 01, 02 e 16 su applicativi e piattaforme	M25	R	PU	Consorzio, ministero, comunità scientifica, autorità sanitarie/servizi sanitari, comunità imprenditoriale, pazienti, pubblico in generale.
WP-3	3.02	Relazione Finale delle UO: 01, 02, 03, 06, 07, 08, 09, 10, 11 e 12 su implementazione biobanche	M25	R	PU	Consorzio, Ministero
WP-4	4.03	Relazione Finale delle UO: 01, 02, 03, 04, 05, 06, 07, 08, 09, 10, 11, 12, 13 su arruolamento	M25	R	PU	Consorzio, Ministero
WP-5	5.02	Relazione Finale delle UO: 01, 02, 03, 06, 07, 08, 09, 10, 11, 12 su indagini supplementari	M25	R	PU	Consorzio, ministero, comunità scientifica, autorità sanitarie/servizi sanitari, comunità imprenditoriale, pazienti, pubblico in generale.
WP-6	6.02	Relazione Finale delle UO: 01, 02, 03, 05, 06, 07, 08, 09, 10, 11, 12 su indagini ematochimiche supplementari	M25	R	CO	Consorzio, Ministero
WP-7	7.02	Relazione Finale delle UO: 01, 02, 03, 05, 06, 07, 08, 09, 10, 11, 12, 13 su indagini "-omiche"	M25	R	PU	Consorzio, Ministero
WP-8	8.03	Relazione Finale delle UO: 01, 02, 03, 05, 06, 07 su analisi dei dati con intelligenza artificiale	M25	R	PU	Consorzio, ministero, comunità scientifica, autorità sanitarie/servizi sanitari, comunità imprenditoriale, pazienti, pubblico in generale.

WP-9	9.02	Materiale per prima pubblicazione scientifica preparato	M25	A	CO	Consorzio, Ministero
WP-9	9.03	Relazione aspetti legali e di proprietà intellettuale	M25	R	CO	Consorzio, Ministero
WP-9	9.04	Relazione Finale dell'UO-11 su dissemination, exploitation e aspetti legali e di proprietà intellettuale	M25	R	PU	Consorzio, ministero, comunità scientifica, autorità sanitarie/servizi sanitari, comunità imprenditoriale, pazienti, pubblico in generale.

¹ PU=Pubblico, CO = riservato, solo per i membri del consorzio (compreso Ministero).

² Indicare il pubblico destinatario o i potenziali utenti/beneficiari di un tale risultato.

³ R= Rapporto, A= Altro

LISTA DELLE MILESTONES

WP N°	Milestone N°	Titolo della milestone	Mese di consegna	Leader del WP	Descrizione
1	1.01	Riunione di Start up coordinamento effettuata	M1	UO-01	Riunione di tutti i partecipanti per la definizione delle attività di coordinamento
2	2.01	Riunione di Start up applicativi e piattaforme effettuata	M1	UO-02	Riunione di tutti i partecipanti per la definizione del piano di lavoro e dell'accordo consortile
3	3.01	Riunione di Start up biobanca effettuata	M1	UO-06	Riunione per la definizione del piano di lavoro e dell'accordo consortile riguardante la biobanca diffusa
4	4.01	Riunione di Start up arruolamento effettuata	M1	UO: 04, 05, 06	Riunione per la definizione del piano di lavoro e dell'accordo consortile sull'arruolamento
5	5.01	Riunione di Start up su indagini supplementari effettuata	M1	UO-07	Riunione per la definizione del piano di lavoro e dell'accordo consortile sulle indagini supplementari
6	6.01	Riunione di Start up su indagini ematochimiche supplementari effettuata	M1	UO-05	Riunione per la definizione del piano di lavoro e dell'accordo consortile sulle indagini supplementari di ematochimica
7	7.01	Riunione di Start up su indagini "-omiche" effettuata	M1	UO-03	Riunione per la definizione del piano di lavoro e dell'accordo consortile sulle indagini "-omiche" da effettuarsi
8	8.01	Riunione di Start up su intelligenza artificiale effettuata	M1	UO-06	Riunione per la definizione del piano di lavoro e dell'accordo consortile su intelligenza artificiale
9	9.01	Riunione di Start up su dissemination, exploitation e aspetti legali e di proprietà intellettuale effettuata	M1	UO-11	Riunione del piano di lavoro e dell'accordo consortile su dissemination, exploitation, aspetti legali e di proprietà intellettuale

2	2.02	Applicativi 1, 2 e 3 realizzati	M9	UO-02	Applicativi 1, 2 e 3 implementati e testati
2	2.03	Piattaforme di telemedicina 1, 2 e 3 realizzate	M12	UO-02	Piattaforme di telemedicina 1, 2 e 3 realizzate e testate
3	3.02	Biobanche nei vari IRCCS installate e operative	M12	UO-06	Biobanche nei vari IRCCS installate e operative
3	3.03	Raccolta di campioni biologici di base sul 40% dei soggetti reclutati	M12	UO-06	I campioni biologici di base sono raccolti con una disponibilità superiore al 40%
4	4.02	Arruolamento del 40% dei soggetti previsti in ogni centro	M12	UO: 04, 05, 06	Riunioni per esaminare lo stato di avanzamento dell'arruolamento
5	5.02	indagini supplementari dell'UO-01, 02, 03, 06, 07, 08, 09 10, 11, 12 effettuate nel 40% dei soggetti arruolati	M12	UO-07	Indagini supplementari effettuate in più del 40% dei soggetti
6	6.02	indagini supplementari di ematochimica delle UO: 01 02, 03, 05, 06, 07, 08, 09, 10, 11, 12 effettuate nel 40% dei soggetti arruolati	M12	UO-05	Indagini ematochimica effettuate in più del 40% dei soggetti
7	7.02	Indagini "-omiche" delle UO: 01, 02, 03, 05, 06, 07, 08, 09, 10, 11, 12, 13 effettuate nel 40% dei soggetti arruolati	M12	UO-03	Indagini "-omiche" effettuate in più del 40% dei soggetti
9	9.02	Aspetti legali e di proprietà intellettuale definiti	M12	UO-11	Riunioni per esaminare gli aspetti legali e di proprietà intellettuale
2	2.04	Piattaforma web multifunzione realizzata	M15	UO-02	Piattaforma web multifunzione realizzata e testata
1	1.02	Blocco del database del tempo basale prima dell'analisi	M15	UO-01	Database del tempo basale bloccato
1	1.03	Completamento dell'analisi dei dati di base	M18	UO-01	Analisi dei dati di base completata
1	1.04	Blocco del database finale prima dell'analisi	M22	UO-01	Database finale bloccato
3	3.04	Raccolta di campioni biologici di base sul 100% dei soggetti reclutati	M22	UO-06	I campioni biologici di base sono raccolti con una disponibilità uguale al 100%
4	4.03	Arruolamento del 100% dei soggetti previsti in ogni centro	M22	UO: 04, 05, 06	Riunioni per esaminare se l'arruolamento è stato effettivamente concluso

5	5.03	Indagini supplementari dell'UO-01, 02, 03, 06, 07, 08, 09, 10, 11, 12 effettuate nel 100% dei soggetti arruolati	M22	UO-07	Indagini supplementari effettuate nel 100% dei soggetti
6	6.03	Indagini supplementari di ematochimica delle UO: 01, 02, 03, 05, 06, 07, 08, 09, 10, 11, 12 effettuate nel 100% dei soggetti arruolati	M22	UO-05	Indagini ematochimica effettuate nel 100% dei soggetti
7	7.03	Indagini "-omiche" dell'UO-01, 02, 03, 05, 06, 07, 08, 09, 10, 11, 12, 13 nel 100% dei soggetti	M22	UO-03	Indagini "-omiche" effettuate nel 100% dei soggetti
7	7.04	Chip dell'UO-13 per la diagnosi precoce del diabete	M22	UO-03	Realizzazione del chip per la diagnosi precoce del diabete
1	1.05	Completamento dell'analisi dei dati e elaborazione risultati di analisi statistica classica	M23	UO-01	Analisi dei dati completata
2	2.05	Campagne educazionali realizzate	M24	UO-02	Campagne educazionali realizzate
8	8.02	Risultati di analisi statistica con intelligenza artificiale e confronto dei risultati analisi statistica classica vs intelligenza artificiale	M24	UO-06	Risultati di analisi statistica con intelligenza artificiale disponibili per la conferenza finale e confronto dei risultati analisi statistica classica vs intelligenza artificiale
2	2.06	Conferenza Finale su telemedicina e eHealth effettuata	M25	UO-02	Conferenza finale aperta al pubblico esterno per la diffusione dei risultati del progetto
8	8.03	Conferenza finale su analisi statistica con intelligenza artificiale effettuata	M25	UO-06	Conferenza finale aperta al pubblico esterno per la diffusione dei risultati del progetto
9	9.03	Risultati del progetto disponibili per la dissemination	M25	UO-11	Piano per la dissemination dei risultati
9	9.04	Risultati del progetto disponibili per lo sfruttamento	M25	UO-11	Piano per lo sfruttamento dei risultati
9	9.05	Conferenza Finale su risultati del progetto	M25	UO-11	Conferenza finale aperta al pubblico esterno per la diffusione dei risultati del progetto

REFERENZE

1. <https://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>.
2. Iacoviello L, Santimone I, Latella MC, de Gaetano G, Donati MB (2008) Nutrigenomics: a case for the common soil between cardiovascular disease and cancer. *Genes Nutr* 3: 19-24.
3. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Costanzo S, De Curtis A, Persichillo M, et al. (2019) Socioeconomic trajectories across the life course and risk of total and cause-specific mortality: prospective findings from the Moli-sani Study. *J Epidemiol Community Health*.
4. Collaborators GBDRF, Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, Bachman VF, et al. (2015) Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 386: 2287-2323.
5. Zanchetti A (2015) Hypertension: Past, present and future. *REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA*: 8-14.
6. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A (2014) Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 32: 2285-2295.
7. Torlasco C, Faini A, Makil E, Ferri C, Borghi C, et al. (2017) Cardiovascular risk and hypertension control in Italy. Data from the 2015 World Hypertension Day. *Int J Cardiol* 243: 529-532.
8. Torlasco C, Santini F, Liu X, Faini A, Parati G (2017) Awareness of hypertension consequences is less than awareness of risk factors for hypertension. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 18: 563-565.
9. Volpe M, Tocci G, Accettura D, Battistoni A, Bellone S, et al. (2018) [Consensus document and recommendations for the prevention of cardiovascular disease in Italy - 2018]. *G Ital Cardiol (Rome)* 19: 1S-95S.
10. <http://www.who.int/diabetes/global-report/en/>.
11. Collaborators GBDM (2018) Global, regional, and national age-sex-specific mortality and life expectancy, 1950-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 392: 1684-1735.
12. Brownrigg JR, Hughes CO, Burleigh D, Karthikesalingam A, Patterson BO, et al. (2016) Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4: 588-597.
13. Gulizia M, Colivicchi F (2019) Documento di consenso intersocietario ANMCO/ISS/AMD/ANCE/ARCA/FADOI/ GICR-IACPR/SICIGISE/SIBioC/SIC/SICOA/SID/SIF/SIMEU/SIMG/SIMI/SISA Colesterolo e rischio cardiovascolare: percorso diagnostico-terapeutico in Italia. 17: n6.
14. Sniderman AD, Tsimikas S, Fazio S (2014) The severe hypercholesterolemia phenotype: clinical diagnosis, management, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol* 63: 1935-1947.
15. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, et al. (2003) Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 361: 1149-1158.
16. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, et al. (2004) Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 364: 685-696.

17. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Pounis G, Costanzo S, Persichillo M, et al. (2017) High adherence to the Mediterranean diet is associated with cardiovascular protection in higher but not in lower socioeconomic groups: prospective findings from the Moli-sani study. *Int J Epidemiol* 46: 1478-1487.
18. Parati G, Lombardi C, Narkiewicz K (2007) Sleep apnea: epidemiology, pathophysiology, and relation to cardiovascular risk. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 293: R1671-1683.
19. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, et al. (2012) Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 30: 633-646.
20. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, et al. (2013) Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur Respir J* 41: 523-538.
21. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, et al. (2016) 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* 37: 2315-2381.
22. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, et al. (2019) 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*.
23. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, et al. (2019) 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 140: e563-e595.
24. M FP (2017) 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). *Int J Behav Med* 24: 321-419.
25. Arena R, Guazzi M, Lianov L, Whitsel L, Berra K, et al. (2015) Healthy Lifestyle Interventions to Combat Noncommunicable Disease-A Novel Nonhierarchical Connectivity Model for Key Stakeholders: A Policy Statement From the American Heart Association, European Society of Cardiology, European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, and American College of Preventive Medicine. *Mayo Clin Proc* 90: 1082-1103.
26. Sagner M, McNeil A, Puska P, Auffray C, Price ND, et al. (2017) The P4 Health Spectrum - A Predictive, Preventive, Personalized and Participatory Continuum for Promoting Healthspan. *Prog Cardiovasc Dis* 59: 506-521.
27. Ramachandran A, Snehalatha C, Ram J, Selvam S, Simon M, et al. (2013) Effectiveness of mobile phone messaging in prevention of type 2 diabetes by lifestyle modification in men in India: a prospective, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 1: 191-198.
28. Albini F, Xiaoqiu L, Torlasco C, Soranna D, Faini A, et al. (2016) An ICT and mobile health integrated approach to optimize patients' education on hypertension and its management by physicians: The Patients Optimal Strategy of Treatment(POST) pilot study. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2016: 517-520.

29. Baldassarre D, Nyyssonen K, Rauramaa R, de Faire U, Hamsten A, et al. (2010) Cross-sectional analysis of baseline data to identify the major determinants of carotid intima-media thickness in a European population: the IMPROVE study. *Eur Heart J* 31: 614-622.
30. Chow CK, Redfern J, Hillis GS, Thakkar J, Santo K, et al. (2015) Effect of Lifestyle-Focused Text Messaging on Risk Factor Modification in Patients With Coronary Heart Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 314: 1255-1263.
31. Wilson PW, Meigs JB, Sullivan L, Fox CS, Nathan DM, et al. (2007) Prediction of incident diabetes mellitus in middle-aged adults: the Framingham Offspring Study. *Arch Intern Med* 167: 1068-1074.
32. Parikh NI, Pencina MJ, Wang TJ, Benjamin EJ, Lanier KJ, et al. (2008) A risk score for predicting near-term incidence of hypertension: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 148: 102-110.
33. Palmieri L, Panico S, Vanuzzo D, Ferrario M, Pilotto L, et al. (2004) [Evaluation of the global cardiovascular absolute risk: the Progetto CUORE individual score]. *Ann Ist Super Sanita* 40: 393-399.
34. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, et al. (2003) Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 24: 987-1003.
35. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, et al. (2008) General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 117: 743-753.
36. Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, et al. (2014) 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. *Circulation* 129: S49-73.
37. Morrone E, Sguazzin C, Bertolotti G, Giordano A, Braghiroli A, et al. (2017) Development and validation of the Maugeri Sleep Quality and Distress Inventory (MaSQuDI-17). *PLoS One* 12: e0180743.
38. Authors/Task Force M, Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, et al. (2016) 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 J Prev Cardiol* 23: NP1-NP96.
39. Poplin R, Varadarajan AV, Blumer K, Liu Y, McConnell MV, et al. (2018) Prediction of cardiovascular risk factors from retinal fundus photographs via deep learning. *Nat Biomed Eng* 2: 158-164.

ALLEGATO 1 : COMPETENZE DEI PARTECIPANTI IN AMBITO DI PREVENZIONE PRIMARIA

UO-01 (Monzino) Dal 2001 l'UO-01 è fortemente impegnata nel raggiungimento della cosiddetta prevenzione cardiovascolare di precisione, interesse esplicitato nella programmazione triennale 2018-2020 all'interno della linea di ricerca nr. 5 dal titolo *Medicina di Precisione e Prevenzione Cardiovascolare*. L'UO-01 ha all'attivo 12 progetti di ricerca corrente dedicati, approvati e finanziati, dal Ministero della Salute e partecipa a 2 programmi di Ricerca Finalizzata in ambito della Prevenzione Primaria di cui in uno come capofila. Infine partecipa ai due progetti di Rete dedicati alla prevenzione: *IMPROVE-CVP (Impiego di tecnologia "mobile Health" e "eHealth" per un'ottimale prevenzione cardiovascolare – studio di fattibilità ed efficacia di un modello integrato)* approvato e finanziato dal Ministero della salute nell'ambito della Ricerca Corrente 2018, e *"Strategie integrate per lo studio dei determinanti delle malattie cardiovascolari e per l'identificazione di biomarcatori delle stesse"*, approvato dal Ministero della Salute (Legge di Bilancio 2017), coordinando quest'ultimo. L'UO-01 si distingue anche per l'esecuzione di progetti finanziati da altri enti, come il *Progetto SALSA (Finanziamento 2017 Ministero Sviluppo Economico)* il cui obiettivo primario è sviluppare modelli di prevenzione e cura per il controllo del rischio cardiovascolare in un'area considerata «meno sviluppata» ed è promotore di importanti programmi di ricerca sul territorio (ProSALUTE, Monzino Women, QuBi). Le competenze messe a disposizione dal Monzino offrono un approccio multidisciplinare basato sulla partecipazione attiva non solo di medici, biologi, ricercatori ed epidemiologi, ma anche di nutrizionisti, psicologi, assistenti sociali, motivational interviewer ed esperti di comunicazione. Inoltre l'UO-01 è coinvolta da numerosi anni in programmi divulgativi dedicati alla popolazione con la realizzazione della giornata mondiale del cuore, coordinata dalla WHF, e più recentemente con la *Milano Heart week* dedicata ad incontri sulla Prevenzione di Precisione.

UO-02 (Auxologico) L'UO-02 ha all'attivo progetti di ricerca corrente dedicati alla prevenzione cardiovascolare primaria, inoltre, coordina lo studio di Rete IMPROVE-CVP progetto di Prevenzione Primaria Cardiovascolare approvato e finanziato dal Ministero della salute nell'ambito della Ricerca Corrente 2018. Negli ultimi tempi l'Unità si è focalizzata sull'applicazione delle tecnologie digitali per raggiungere un'ottimale integrazione tra uno stile di vita sano e un adeguato controllo dei fattori di rischio, incluso l'impiego dei farmaci quando necessario. Recentemente ha sviluppato una piattaforma tecnologica dedicata all'interazione medico-paziente creando uno strumento mHealth con il patrocinio della Società Europea dell'Ipertensione e della Società Italiana dell'Ipertensione arteriosa (ESH-CARE app). L'Unità di Cardiologia dell'IRCCS Istituto Auxologico Italiano opera in diverse sedi di Lombardia e Piemonte offrendo un approccio integrato di prevenzione, diagnosi, cura, riabilitazione e monitoraggio nel tempo delle patologie cardiovascolari.

UO-03 (Humanitas) L'UO-03 svolge un progetto di ricerca corrente dedicato alla prevenzione primaria e partecipa ai due progetti di Rete, inoltre, sta conducendo un programma di prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari nel contesto dello studio SMAC (Smokers Health Multiple Action). Lo studio, finanziato dal Ministero della Salute come programma di ricerca finalizzata, è focalizzato sulla prevenzione di malattie polmonari e cardiovascolari e prevenzione di patologie correlate al fumo e consiste nella valutazione basale del rischio cardiovascolare mediante una serie di score di rischio, la misurazione del low-dose calcium score mediante TAC cardiaca senza mezzo di contrasto a bassa emissione di radiazione e l'attuazione di strategie non farmacologiche e farmacologiche personalizzate sulla base del rischio e del calcium score. L'UO-03 ha ottenuto infine numerosi finanziamenti rivolti alla

comprensione dei meccanismi attraverso cui i fattori di rischio cardiovascolari incidono sull'epigenoma. Le competenze messe a disposizione dall'Humanitas sono multidisciplinari, organizzate in tre unità di ricerca dedicate.

UO-04 (Mario Negri) Il Laboratorio di Prevenzione Cardiovascolare dell'UO-04 ha una lunga tradizione di ricerca nel campo della prevenzione primaria cardiovascolare. In collaborazione con vaste reti di medici di medicina generale e di cardiologi ha condotto numerosi studi osservazionali e sperimentazioni cliniche controllate focalizzate all'ottimizzazione della prevenzione cardiovascolare. L'UO-04 coordina lo studio **SKIM** (*Selection of people at low cardiovascular risk: development of an inexpensive pre-screening algorithm using only non-laboratory measures*), progetto di Ricerca Finalizzata del Ministero della Salute, che si avvale della collaborazione del Consorzio Sanità (Co.S.), una rete di cooperative di medici di medicina generale presenti su tutto il territorio nazionale e partecipa ai due progetti di Rete dedicati alla prevenzione. L'UO-04 ha inoltre svolto altri studi, tra cui lo studio **SECURE** (*Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in the Elderly: a prospective randomized clinical trial comparing a polypill versus standard of care treatment strategies in post MI elderly patients*), tuttora in corso, nell'ambito dei bandi *Horizon 2020*.

UO-05 (MultiMedica) L'UO-05 sviluppa, nell'ambito della programmazione triennale 2018-2020, una specifica linea di ricerca, la linea 2 dal titolo *Studio dei fattori di rischio per la prevenzione delle malattie cardiovascolari: fisiopatologia, ricerca traslazionale e applicazioni sperimentali* con l'obiettivo di identificare ed attuare nuove strategie di prevenzione e cura/terapia (*screen and treat*) per l'accertamento dei maggiori fattori di rischio delle malattie cardiovascolari quali diabete, ipertensione e dislipidemie, in collaborazione con medici o associazioni di medici di medicina generale. Afferiscono alla stessa linea 5 progetti di ricerca corrente approvati e finanziati dal Ministero della Salute. L'IRCCS MultiMedica è inoltre Destinatario Istituzionale del progetto di Ricerca Finalizzata *"Basic requirements and preliminary studies for a program of prevention of diabetes type 2 in Italy"* e partecipa attivamente ai due progetti di Rete dedicati. Tra gli altri progetti sulla prevenzione in corso di svolgimento si segnala il progetto finanziato dal Ministero dello Sviluppo Economico dal titolo: *"DIARIO - DIagnosi precoce e presa in carico di soggetti a Rischio diabete"*.

UO-06 (Neuromed) Il Dipartimento di epidemiologia e prevenzione dell'IRCCS Neuromed ha una lunga esperienza in studi di epidemiologia osservazionale e di intervento volti all'identificazione e alla prevenzione dei principali fattori di rischio e protezione per le malattie cardiovascolari e per le malattie metaboliche correlate. Il Dipartimento ha istituito il registro degli stroke nella regione Molise, ha partecipato allo sviluppo di carte del rischio sia in prevenzione primaria che secondaria e preso parte alle azioni del CCM sulla riduzione del sale nel pane per la prevenzione dell'ipertensione e dell'ictus cerebrale nella popolazione generale e a numerosi trial clinici volti a definire l'effetto di regimi alimentari, cibi funzionali e integratori alimentari sul metabolismo lipidico, glucidico e sulla pressione arteriosa e più in generale sul rischio cardiovascolare. Il Dipartimento è infine impegnato in attività di educazione alla prevenzione e divulgazione nelle scuole primarie e secondarie e con la popolazione attraverso il programma "I campanili della salute". Tra i progetti svolti dall'UO-06 ci sono: lo **Studio IDEFICS** (Identification and prevention of dietary- and lifestyle-induced health effects in children and infants) il **Progetto INHES** (The Italian Nutrition & Health Survey. Osservatorio epidemiologico su nutrizione e salute in Italia), il progetto europeo **BiomarCaRE Project** (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment across Europe), il **progetto DIARIO** (DIagnosi precoce e presa in carico di soggetti a Rischio diabete" sull'identificazione del rischio di diabete nella popolazione generale e la gestione del diabete), lo studio **CONVERGI** (Confronto tra

l'efficacia di due diverse campagne informative per aumentare il consumo di verdura tra i giovani) e i progetti **PLATONE** (Sviluppo di una piattaforma integrata e biobanca per la gestione dei bigdata nella salute personalizzata) e **CASSIOPEA** (Impatto della crisi socioeconomica sull'adesione alla dieta mediterranea e sulla salute).

UO-07 (San Donato) L'UO-è impegnato sin dal 2009 nel *Progetto EAT Educational*, un progetto multicomponente, promosso dall'IRCCS Policlinico San Donato e coordinato dal Centro di Alta Specialità di Dietetica, Educazione Alimentare e Prevenzione Cardiometabolica (www.progetto-eat.it) che ha come obiettivo quello di migliorare la salute e lo stile di vita delle nuove generazioni educando la comunità circa l'importanza di una corretta alimentazione e di un'attività fisica aerobica su base regolare.

UO-08 (Maugeri) L'UO-08 partecipa ad un progetto di rete dedicato. Nell'ultimo decennio ha esteso le proprie attività alla prevenzione primaria sia partecipando ai programmi e alle attività promosse dalle Società Scientifiche di settore, sia promuovendo ambulatori dedicati in alcuni dei suoi Istituti, come quello di Tradate, dedicato alla gestione intensiva del rischio cardiovascolare globale in soggetti asintomatici per eventi cardio-cerebrovascolari attraverso un intervento educativo finalizzato al miglioramento degli stili di vita e la prescrizione di idoneo trattamento farmacologico.

UO-09 (ISMETT) L'UO-09 partecipa ad un progetto di rete dedicato e promuove iniziative a livello locale. Nello specifico, è in fase di arruolamento un progetto finanziato dal Ministero dello Sviluppo Economico su "Sistemi innovativi di precisione per la prevenzione e la gestione delle patologie correlate agli stili di vita (LifeStyle4Health)", che, relativamente alla prevenzione primaria, prevede il coinvolgimento di soggetti sani con fattori di rischio cardiovascolare multipli che si sottopongono a programmi di attività fisica personalizzata presso l'Istituto.

UO-10 (San Martino) L'UO-10 partecipa ad un progetto di rete dedicato e promuove iniziative a livello locale.

UO-11 (Ca' Granda) L'UO-11 partecipa ad un progetto di rete dedicato ed ha in atto numerosi programmi di screening volti alla prevenzione delle malattie croniche degenerative e diagnosi precoce delle patologie neoplastiche nella popolazione dei donatori di sangue afferenti al centro. Quelli dedicati alle patologie cardiovascolari si basano sulla determinazione del rischio a 10 anni, con successivo riferimento a valutazione strumentale ed ambulatori specialistici (inclusi internista, cardiologo, chirurgo vascolare) presenti presso il centro. Da un anno è stato avviato un programma di screening di soggetti con fattori di rischio per malattia metabolica con avviamento dei soggetti con sindrome metabolica ad accertamenti biochimici e strumentali di secondo livello

UO-12 (Gemelli) L'UO-12 è coinvolta in studi dedicati all'individuazione di nuovi fattori di rischio e meccanismi coinvolti nell' insorgenza e progressione della malattia aterosclerotica in popolazioni giovani e in soggetti più anziani. Numerose sono inoltre le iniziative portate avanti a livello locale quali *Il Camion del Cuore*, le varie edizioni del Mese del Cuore, la piattaforma digitale di formazione e apprendimento sui fattori di rischio cardiovascolare *Viaggio al Cuore del Problema* supportate da attività divulgative e il coinvolgimento dei social-media. Inoltre, è in atto il progetto "Le domeniche del cuore" un progetto di prevenzione cardiovascolare che si rivolge agli abitanti delle periferie di Roma Capitale. All'interno dell'UO-12 è anche attiva una *Microbiome Clinic*, che riunisce specialisti di diversa estrazione con lo scopo di

prevenire e, se la prevenzione fallisce, gestire, sia ai fini clinici che di ricerca, tutte le patologie associate al microbioma.

UO-13 (San Matteo) L'UO-13 partecipa ad un progetto di rete dedicato. La Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo svolge attività di assistenza e di ricerca in campo cardiovascolare il che garantisce un afflusso di pazienti importante che permette l'implementazione dei due obiettivi proposti di prevenzione primaria nel campo dell'attivazione del sistema di emergenza che nell'identificazione di marcatori genetici in particolare del diabete.

UO-14 (SR Pisana) L'UO-14 partecipa ad un progetto di rete dedicato, inoltre ha svolto numerosi protocolli di studio inerenti la prevenzione primaria sia a livello nazionale che europeo, sia in ambito pediatrico (età scolare) dedicati alla formazione di professori scolastici (scuola media inferiore) che promuovessero attività educazionali in ambito alimentare e fisico nelle classi partecipanti allo studio per prevenire obesità e diabete infantile, sia in giovani adulti con almeno due fattori di rischio cardiovascolare modificabili e un rischio relativo cardiovascolare del 10%, attraverso un programma nutrizionale e di esercizio fisico personalizzato in ambito di DH.

UO-15 (Co.S.) Il Consorzio Sanità (Co.S.) rappresenta un consorzio di cooperative di servizio per la medicina generale. Co.S. è nato nel 1994 per fornire ai medici di medicina generale, organizzati in Società Cooperative, i fattori di produzione (sedi, personale, sistema informativo e attrezzature) per lo svolgimento delle relative attività professionali. Nel corso degli anni, Co.S. ha promosso e favorito la diffusione di tale modello organizzativo e, allo stato attuale, tale lavoro si è concretizzato nella presenza in Italia di circa 3500 medici di medicina generale associati in 35 cooperative. Oltre ad aver promosso progetti di formazione e di studio nelle cure primarie, Co.S. ha anche creato un settore di ricerca, con circa 500 medici di medicina generale, che partecipano a progetti di ricerca. Questo è stato possibile anche grazie al fatto che questi "medici ricercatori" sono dotati di un sistema informatico comune che consente agli stessi, di condividere dati clinici ed epidemiologici, a prescindere dal tipo di software di cartella di studio da loro utilizzato. Co.S. ha infatti sviluppato, attraverso una sua consociata che si occupa di informatica, un sistema proprietario in grado di consentire la condivisione e la raccolta dei dati clinici in un unico formato condiviso. L'ANRCP del Co.S. ha partecipato a numerosi studi clinici ed epidemiologici tra cui: progetto RISCHIO&PREVENZIONE, coordinato dall'IRCCS Mario Negri; il progetto GIPSI sul tema della gestione dello scompenso cardiaco dell'IRCCS Humanitas; il progetto DIAPASON dell'IRCCS MultiMedica. Attualmente sono in corso ulteriori studi di ricerca finalizzata in collaborazione con alcuni IRCCS cardiovascolari (Mario Negri, MultiMedica, Istituto cardiologico Monzino, Istituto Auxologico Italiano) La presenza di Co.S. nel presente progetto è di enorme valore. Infatti, il contesto della medicina generale risulta essere centrale per implementare le politiche di promozione della salute e la prevenzione attiva delle patologie. Grazie al rapporto di continuità con l'assistito e la famiglia, i medici di medicina generale rappresentano un punto di riferimento per il cittadino, hanno una visione globale del paziente e dei suoi bisogni, sono in grado di intercettare i soggetti con fattori di rischio socio-sanitari e di intervenire precocemente mediante l'informazione, l'educazione e la motivazione al cambiamento. Il particolare rapporto di fiducia che si instaura tra il paziente e il suo medico di famiglia è un elemento basilare per l'instaurarsi di quel processo di "empowerment" del paziente dove esso stesso diventa parte attiva del proprio percorso di prevenzione. Al tempo stesso, i medici di medicina generale svolgono un ruolo strategico nel governo della domanda di continuità all'interno dei percorsi di cura e di raccordo nei confronti degli operatori sanitari impegnati negli ambiti dell'assistenza specialistica e della sanità pubblica.

ALLEGATO 2 : UNITÀ OPERATIVE COINVOLTE NELLO STUDIO

Istituzione	Ruolo dell'istituzione nello studio	Dipartimento/Divisione/Laboratorio
UO-01 (Monzino)	Coordinatore	<p>AREA PREVENZIONE DEL CENTRO CARDIOLOGICO MONZINO</p> <p>Unità per lo studio della morfologia e della funzione arteriosa. Capo dell'unità: Prof. Damiano Baldassarre Staff: Mauro Amato, Beatrice Frigerio, Alessio Ravani, Daniela Sansaro, Daniela Coggi, Palma Ferrante, Francesca Tumiatti</p> <p>Unità di prevenzione dell'aterosclerosi. Capo dell'unità: Dr. Pablo Werba Staff: Monica Giroli, Alessandra Gorini, Lorenzo Vigo, Manuela Amato</p> <p>Servizio di psicologia. Capo dell'unità: Prof. Alessandra Gorini Staff: Mattia Giuliani, Paola Mosini</p> <p>Unità di Biostatistica. Capo dell'unità: Dr. Fabrizio Veglia Staff: Alice Bonomi, Calogero Tedesco, Simone Barbieri</p> <p>Unità di Diabete, e malattie Endocrino-metaboliche Capo dell'unità: Dr. Stefano Genovese Staff: Maurizio Rondinelli, Roberto Manfrini, Catia Trudu, Carmen Cinieri</p>
UO-02 (Auxologico)	Unità operativa	<p>Centro ipertensione arteriosa e prevenzione cardiovascolare. Capo dell'unità: Prof. Gianfranco Parati Staff: Grzegorz Bilo, Martino Pengo, Camilla Torlasco</p> <p>Dipartimento di Scienze mediche e Riabilitative a indirizzo endocrino-metabolico. Capo dell'unità: D.ssa Cecilia Invitti Staff: Luisa Gilardini</p> <p>Centro di Statistica. Staff: Davide Soranna</p> <p>Centro Di Bioingegneria- Informatica Staff Ing. Andrea Faini</p>
UO-03 (Humanitas)	Unità operativa	<p>Unità di prevenzione delle malattie cardiovascolari Capo dell'unità: Dr. Giuseppe Ferrante Staff: Beniamino Pagliaro, Alexia Rossi, Lorenzo Monti, Fabio Fazzari</p> <p>Unità di Diabete, e malattie Endocrino-metaboliche Capo dell'unità: Prof. Andrea Gerardo Antonio Lania Staff: Marco Mirani, Giuseppe Favacchio</p> <p>Unità di Bioinformatica. Capo dell'unità: Paolo Kunderfranco Staff: Simone Serio</p>
UO-04 (Mario Negri)	Unità operativa	<p>Laboratorio di prevenzione cardiovascolare Capo Laboratorio: Dr. Maria Carla Roncaglioni Staff: Fausto Avanzini, Luisa Ojeda, Tommaso Vannini, Angela Palumbo, Fiorenza Clerici,</p>

		<p>Unità di Ricerca in Medicina Generale Capo dell'Unità: Dr. Irene Marzona Staff: Andreana Foresta</p> <p>Unità di Epidemiologia Cardiovascolare Capo dell'Unità: Dr. Marta Baviera Staff: Pierluca Colacioppo</p>
UO-05 (MultiMedica)	Unità operativa	<p>Dipartimento Cardiovascolare Integrato Coordinatore Scientifico: Prof. Giuseppe Ambrosio</p> <p>Diabete e malattie metaboliche. Responsabile: Dr. Cesare Berra Staff: Mariluce Barrasso, Elisa Cipponeri, Luca Falqui, Laura Folini, Giuseppe Oppizzi, Loredana Bucciarelli, Maria Grazia Radaelli, Guido Adda, Emanuele Compri, Flavia Moratti, Nadia Pariani.</p> <p>Ricerca sulla prevenzione dei fattori di rischio – Diabete. Responsabile: Prof. Antonio Ceriello Staff: Francesco Prattichizzo, Lucia La Sala, Angela Valentino.</p> <p>Centro Clinico Dislipidemie. Responsabile: Prof. Alberico Catapano Staff: Liliana Grigore, Fabio Pellegatta, Paola Magni, Alberto Zambon</p> <p>MultiLab – Medicina di Laboratorio. Responsabile: Dr. Ermanno Longhi Staff: Paola Meregalli, Barbara Bianchi, Giovanna Azzarà, Loredana Deflorio, Vincenzo Minasi, Francesca Rispoli, Matteo Zabeo, Emanuela Balladore, Maria Cannone, Maria D'Amico, Silanus Claudia</p> <p>Value Based Healthcare: Responsabile: Prof. Lorenzo Mantovani Staff: Paolo Cozzolino e Fabiana Madotto</p>
UO-06 (Neuromed)	Unità operativa	<p>Dipartimento di Epidemiologia e Prevenzione Capo del Dipartimento: Prof. Licia Iacoviello Staff: Augusto Di Castelnuovo, Marialaura Bonaccio, Alessandro Gialluisi, Francesco Gianfagna, Amalia De Curtis, Benedetta Izzi, Simona Costanzo</p>
UO-07 (San Donato)	Unità operativa	<p>Area prevenzione cardiovascolare-metabolica Cardiologia Universitaria Capo dell'unità: Prof. Marco Guazzi Staff: Francesco Bandera, Marina Rovida, Michela Caracciolo, Maurizio Losito, Greta Ghizzardi.</p> <p>Radiodiagnostica per immagini Capo dell'unità: Prof. Francesco Sardanelli Staff: Prof Francesco Secchi, Marina Codari, Paola Cannaò, Pietro Spagnolo</p> <p>Unità di Biostatistica Staff: Valentina Milani, Sara Boveri, Federico Ambrogi</p> <p>Dipartimento di Patologia e Medicina di Laboratorio e Biobanca Capo dell'unità: Prof. Massimiliano Marco Corsi Romanelli Staff: Rosanna Cardani, Clementina Sizia, Roberta Rigolini, Paola Giubbilini</p> <p>Centro di alta specialità, dietetica, educazione alimentare e</p>

		<p>prevenzione cardiometabolica Capo dell'unità: Dr. Alexis Malavazos Staff: Gloria Capitanio, Carola Dubini, Ilaria Prandoni</p> <p>Servizio di Psicologia Clinica Capo dell'Unità: Dr. Edward Callus Staff: Enrico Bertoldo, Silvana Pagliuca, Valentina Fiolo</p>
UO-08 (Maugeri)	Unità operativa	<p>AREA PREVENZIONE ICS MAUGERI</p> <p>Dipartimento di Cardiologia Riabilitativa. Capo dell'unità: Dr. Roberto Pedretti Staff: Simona Sarzi-Braga, Egidio Traversi, Monica Ceresa, Maria De Salvo, Sergio Masnaghetti, Silvia Brazzo</p> <p>Laboratorio di Fisiologia dell'Esercizio. Capo dell'unità: Dr Marco Ambrosetti Staff: Rossella Raimondo, Antonio Mazza, Mario Pribetich, Giulia Salvaneschi</p> <p>Laboratorio di Epigenetica. Capo dell'unità: Prof. Carlo Gaetano Staff: Alessia Mongelli</p> <p>Laboratorio di Diagnostica per immagini cardiovascolare. Capo dell'unità: Dr. Oronzo Catalano Staff: Miriam De Giorgi</p> <p>Laboratorio di Ultrasonografia Vascolare Periferica. Capo dell'unità: Dr. Alberto Ferrari-Bardile Staff: Teresa Aloï, Mario Salerno</p>
UO-09 (ISMETT)	Unità operativa	<p>Dipartimento per la cura e lo studio delle patologie cardiotoraciche e dei trapianti cardiotoracici.</p> <p>Unità di Cardiologia. Capo dell'unità: Dr. Francesco Clemenza Staff: Chiara Minà, Calogero Falletta, Gabriele Di Gesaro, Giuseppe Romano, Diego Bellavia, Laura Ajello</p> <p>Dipartimento dei servizi diagnostici e terapeutici.</p> <p>Unità di Radiologia Capo dell'unità: Dr. Roberto Miraglia Staff: Giovanni Gentile, Giuseppe Mamone, Armando Pasta</p> <p>Unità di Diabetologia e Trapianto delle Isole Pancreatiche. Capo dell'unità: Dr. Alessandro Mattina</p> <p>Laboratorio di Patologia Clinica Microbiologia e Virologia. Capo dell'unità: Dr. Daniele Di Carlo Staff: Italia Loddo, Floriana Barbera</p>
UO-10 (San Martino)	Unità operativa	<p>Dipartimento Cardio – Toraco - Vascolare Ospedale Policlinico San Martino IRCCS</p> <p>Unità Operativa Complessa Chirurgia vascolare ed Endovascolare Capo dell'unità: Prof. Domenico Palombo Staff: Bianca Pane, Giovanni Spinella, Rachele Del Pizzo, Gianantonio Boschetti, Mauro di Bartolo, Elvira Visciglia, Tareq Khourieh, Giorgio Taurino.</p> <p>Unità Clinica delle Malattie dell'Apparato Cardiovascolare Capo dell'unità: Prof. Claudio Brunelli</p>

		<p>Staff: Pietro Ameri, Marco Canepa, Italo Porto, Paolo Spallarossa; Gabriele Zoppoli (bioinformatico, afferisce all'Unità ai fini di questo progetto)</p>
UO-11 (Ca' Granda)	Unità operativa	<p>Medicina trasfusionale ed ematologia Capo dell'unità: dr. Daniele Prati Staff: Prof. Luca Valenti, Serena Pelusi, Alessandra Berzuini</p> <p>Medicina Traslazionale: Capo dell'Unità: Prof. Luca Valenti Staff: Serena Pelusi, Guido Baselli</p> <p>Cardiologia: Capo dell'unità: Prof. Federico Lombardi</p> <p>Unità di Tech Trasfer Capo dell'Unità: Dott.ssa Laura Spinardi Staff: dr. Alessandro Cervi</p>
UO-12 (Gemelli)	Unità operativa	<p>Laboratorio di Cardiologia Cellulare e Molecolare Capo dell'unità: Prof.ssa Giovanna Liuzzo Staff: Daniela Pedicino, Anna Severino, Ramona Vinci, Eugenia Pisano, Francesco Canonico, Alice Bonanni</p> <p>Cardiologia Capo dell'unità: Prof. Filippo Crea Staff: Gianluca Comerci, Domenico Damario, Fabio Infusino, Carolina Ierardi, Antonello Leone, Marinica Savino</p> <p>Unità di Diagnostica Cardiovascolare non invasiva Capo dell'unità: Prof. Gaetano Lanza Staff: Antonella Lombardo, Francesca Graziani, Gabriella Locorotondo, Priscilla Lamendola</p> <p>Unità di Diagnostica Cardiologica non invasiva Columbus Capo dell'unità: Prof Luigi Marzio Biasucci Staff: Rosaria Natali, Marzia Lotrionte, Barbara Garramone</p> <p>Centro Ipertensione Capo dell'unità: Prof. Marco Mettimano</p> <p>Centro malattie endocrine e metaboliche Capo dell'unità: Prof. Andrea Giaccari Staff: Prof. Dario Pitocco, Ilaria Improta, Gian Pio Sorice, Teresa Mezza, Simona Moffa, Valentina Fragale</p> <p>Unità di Biostatistica Capo dell'unità: Prof.ssa Stefania Boccia Staff: Roberto Bucci, Gianluigi Quaranta, Luca Giraldi, Roberta Pastorino</p>
UO-13 (San Matteo)	Unità operativa	<p>UOC UNITÀ TERAPIA INTENSIVA CARDIOLOGICA (UTIC) Capo dell'unità: Sergio Leonardi Staff: Enrico Baldi</p> <p>UOC CARDIOLOGIA Capo dell'unità: Luigi Oltrona Visconti</p> <p>UOC LABORATORIO DI GENETICA TRAPIANTOLOGIA E MALATTIE CARDIOVASCOLARI Capo dell'unità: Eloisa Arbustini Staff: Alessandra Serio, Maurizia Grasso</p> <p>UOS EPIDEMIOLOGIA CLINICA E BIOMETRIA – DIREZIONE SCIENTIFICA Capo dell'unità: Catherine Klersy Staff: Annalisa De Silvestri, Sara Mariucci, Federica Manzoni,</p>

		Valeria Musella
UO-14 (SR Pisana)	Unità operativa	<p>Unità per lo studio della funzione e del metabolismo cardiaco Staff: Giuseppe Caminiti, Matteo Montano</p> <p>Servizio di Psicologia Clinica Staff: Francesca Rangi</p> <p>Servizio di Imaging Staff: Barbara Sposato e Valentino D'Antoni</p> <p>Unità di Biostatistica Staff: Stefano Bonassi</p> <p>Unità di bioingegneria clinica Staff: Francesco Infarinato</p>
UO-15 (Co.S.)	Unità operativa	<p>AREA NAZIONALE RICERCA CURE PRIMARIE DEL CONSORZIO SANITÀ</p> <p>Referente Scientifico: Alberto Aronica Referente informatico: Marco Visconti Referente organizzativo: Antonio Di Malta</p>

ALLEGATO 3: LISTA COMITATI

Lista comitati per coordinamento scientifico e amministrativo

CC: Centro di Coordinamento (Steering Committee)

CGC: Comitato di Gestione Centrale (Monzino)

CCCR: Comitato dei Centri Clinici Reclutanti (un rappresentante dei MMG di Co.S., un rappresentante dei MMG di Neuromed, un rappresentante per ogni IRCCS reclutante)

CGD: Comitato Gestione Dati

CT: Comitati Tecnici (sotto elencati)

Lista comitati tecnici (CT)

CT-I: Clinico

CT -II: Analisi ematologiche

CT -III: Stato socio-economico

CT -IV: Tecniche diagnostiche non invasive

CT -V: Analisi genetiche

CT -VI: Statistica

CT -VII: Intelligenza artificiale

Partecipanti ai comitati tecnici (TC)

	Unità operativa - Nome cognome
CT-I: Clinico;	UO-01 – Pablo Werba UO-02 – Grzegorz Bilo UO-03 – Giuseppe Ferrante UO-04 – Carla Roncaglioni UO-05 – Giuseppe Ambrosio UO-06 – Licia Iacoviello UO-07 – Marco Guazzi UO-08 – Maria Teresa La Rovere UO-09 – Chiara Minà UO-10 – Giovanni Spinella UO-11 – Luca Valenti / Daniele Prati UO-12 – Giovanna Liuzzo UO-13 – Sergio Leonardi UO-14 – Giuseppe Caminiti UO-14 – Matteo Montano (Tor Vergata) UO-15 – Alberto Aronica
CT-II: Analisi ematologiche;	UO-02 – Cecilia Invitti UO-05 – Ermanno Longhi UO-06 – Amalia De Curtis UO-07 – Massimiliano Marco Corsi Romanelli UO-10 – Pietro Ameri UO-11 – Daniele Prati
CT-III: Stato socio-economico;	UO-01 – Mattia Giuliani UO-02 – Cecilia Invitti UO-05 – Antonio Pontiroli UO-06 – Maria Laura Bonaccio UO-07 – Edward Callus UO-14 – Francesca Ranghi
CT-IV: Tecniche diagnostiche non invasive;	UO-01 – Damiano Baldassarre UO-02 – Luigi P. Badano UO-03 – Giuseppe Ferrante UO-03 – Alexia Rossi UO-05 – Antonio Ceriello UO-07 – Marco Guazzi UO-07 – Alexis Malavazos UO-08 – Marco Ambrosetti UO-10 – Bianca Pane UO-11 – Serena Pelusi UO-12 – Daniela Pedicino UO-14 – Valentino D'Antoni TFPEC
CT-V: analisi genetiche	UO-01 – Gualtiero Colombo UO-02 – Anna Maria Di Blasio UO-03 – Laura Papa UO-03 – Clelia Peano UO-05 – Alberico Catapano UO-06 – Benedetta Izzi UO-08 – Carlo Gaetano UO-09 – Italia Loddo UO-10 – Gabriele Zoppoli

	UO-11 – Luca Valenti UO-12 – Anna Severino UO-13 – Eloisa Arbustini
CT-VI: Statistica;	UO-01 – Fabrizio Veglia UO-02 – Davide Soranna UO-03 – Francesca Ieva, UO-03 – Giuseppe Ferrante UO-04 – Tommaso Vannini UO-05 – Lorenzo Mantovani UO-06 – Augusto Di Castelnuovo UO-07 – Sara Boveri UO-07 – Valentina Milani UO-10 – Marco Canepa UO-12 – Diana Verdirosi UO-13 Catherine Klersy UO-14 – Stefano Bonassi
CT-VII: Intelligenza artificiale.	UO-01 – Mauro Amato UO-02 – Andrea Faini UO-03 – Victor Savevski UO-05 – Simone Cristoni UO-06 – Alessandro Gialluisi UO-07 – Francesco Sardanelli UO-07 – Marina Codari UO-08 – Roberto Pedretti UO-14 – Francesco Infarinato UO-15 – Marco Visconti