

Note in merito al Disegno di Legge N. 869 del Senato della Repubblica. “Norme in materia di prevenzione delle malattie cardiovascolari”

Francesco Donato

Professore Ordinario di Igiene, Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Brescia

Il Disegno di Legge (DDL) concerne l'implementazione di un programma di screening delle malattie cardiovascolari e dei fattori di rischio delle malattie cardiovascolari a livello nazionale, secondo il modello attuato in due progetti finanziati dal Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie (CCM) nel 2009 e 2013, soprattutto quest'ultimo, come riportato nella premessa.

Gli articoli del DDL sono piuttosto scarni e vaghi, non precisando diversi aspetti essenziali per realizzare un programma di screening, da quelli organizzativi (strutture coinvolte e rapporti con le altre strutture del Servizio sanitario e con i medici di medicina generale) a quelli attuativi (modalità di chiamate e richiami dei non rispondenti, test o esami effettuati, percorsi previsti per i positivi, interventi per modificare i fattori di rischio individuati, tempi previsti per i successivi test, ecc.) fino ai necessari controlli di qualità e valutazioni di esito (obiettivi primari e secondari, modalità di valutazione).

Assumendo che venga applicato come tale, o con poche modifiche, il suddetto progetto CCM del 2013 *“Programma organizzato di screening del rischio cardiovascolare finalizzato alla prevenzione attiva nei soggetti cinquantenni (“Cardio 50”)”*, è necessario fare alcune riflessioni sull'opportunità di intraprendere oggi un programma di screening cardiovascolare, alla luce delle attuali conoscenze.

1. L'epidemiologia delle malattie cardiovascolari: i fattori di rischio e gli interventi atti a modificarli

Le malattie cardiovascolari (MCV) sono la principale causa di morte e disabilità in Italia e in Europa e in molti paesi del mondo. L'incidenza e la mortalità sono in calo nel nostro paese e in Europa da circa 20-30 anni, e si ritiene che questo calo sia dovuto in buona parte alla prevenzione primaria, grazie ad un più efficace e diffuso trattamento di alcuni fattori di rischio cardiovascolare, come l'ipertensione arteriosa e la ipercolesterolemia, e in parte a un migliore trattamento medico dei pazienti con MCV.

Le MCV costituiscono un insieme di malattie, complesso e multifattoriale, per il quale sono stati individuati diversi fattori di rischio, in buona parte modificabili, quali: ipertensione arteriosa, tabagismo, diabete mellito, ipercolesterolemia, sovrappeso/obesità e sedentarietà. Tutte le società scientifiche raccomandano oggi la valutazione del rischio cardiovascolare (CV) globale, la correzione o controllo dei suddetti fattori di rischio, quale prevenzione primaria delle MCV, e la prevenzione degli stessi fattori di rischio (“prevenzione primordiale”).

Attualmente, si ritiene che il 70-80% dei casi di MCV sia prevenibile mediante uno stile di vita adeguato, basato su un'alimentazione corretta (“healthy diet”) e un'attività fisica regolare. Analogamente, si è visto che interventi di correzione di fattori di rischio, quali lo smettere di fumare, il ridurre la colesterolemia e

l'aumentare l'attività fisica, sono efficaci nel ridurre il rischio CV, in un'ottica sia individuale che di comunità.

Le più recenti linee guida delle associazioni di cardiologia americane per la prevenzione primaria delle MCV pongono ai primi 3 punti (Arnett et al, 2019):

- a) promuovere uno stile di vita sano per tutta la vita (*"The most important way to prevent atherosclerotic vascular disease, heart failure, and atrial fibrillation is to promote a healthy lifestyle throughout life"*)
- b) usare un approccio interdisciplinare e di equipe per valutare anche i determinanti sociali della salute e informare adeguatamente il cittadino (*"A team-based care approach is an effective strategy for the prevention of cardiovascular disease. Clinicians should evaluate the social determinants of health that affect individuals to inform treatment decisions"*)
- c) I soggetti di 40-75 anni di età dovrebbero effettuare una valutazione del rischio CV ogni 10 anni e discutere con il loro medico delle proprie condizioni prima di iniziare qualsiasi approfondimento diagnostico o trattamento farmacologico (*"Adults who are 40 to 75 years of age and are being evaluated for cardiovascular disease prevention should undergo 10-year atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) risk estimation and have a clinician-patient risk discussion before starting on pharmacological therapy, such as antihypertensive therapy, a statin, or aspirin."*)

In Italia, secondo le indagini ISTAT e PASSI si ha un'elevata prevalenza di alcuni fattori di rischio CV, quali l'ipertensione arteriosa (40-55%), il tabagismo (20-25%) la sedentarietà (35-40%), il sovrappeso/obesità (45%), l'ipercolesterolemia (22%) e il diabete mellito (7-10%) (ISS, Epicentro).

Il Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025, adottato il 6 agosto 2020 con Intesa in Conferenza Stato-Regioni, riconosce, come il precedente Piano 2014-2018, la prevenzione delle malattie croniche tra i macro obiettivi, delle quali definisce i principali fattori di rischio e una strategia di prevenzione basata sull'approccio multidisciplinare, combinato e integrato tra strategie di comunità e basate sull'individuo, grazie alla *"individuazione dei soggetti a rischio e delle malattie in fase precoce"* e alla correzione di stili di vita non salutari mediante il counseling e altre tecniche (Ministero della salute, 2020).

In conclusione, l'evidenza attuale mostra che la modifica di abitudini di vita errate con la correzione dei fattori di rischio CV, basata su dieta, attività fisica, astensione dal fumo e altro (ad esempio, moderazione del consumo di alcol) è considerata l'intervento non farmacologico più efficace nel ridurre significativamente il rischio di eventi CV, oltre che di diabete e altre malattie dimetaboliche, alcuni tumori, malattia di Alzheimer, osteoporosi, e altre patologie croniche, oltre che nel promuovere il benessere e migliorare la qualità della vita.

2. Lo screening cardiovascolare: il razionale

Nonostante l'evidenza del ruolo dello stile di vita nell'insorgenza delle MCV, e dell'importanza di effettuare un eventuale intervento correttivo quanto più precocemente possibile, buona parte della popolazione non si sottopone, se non occasionalmente, ad una valutazione del rischio CV. Per questo motivo sono sorte diverse iniziative nei paesi sviluppati per una ricerca attiva dei soggetti con fattori di rischio modificabili.

Lo screening CV attuato nel progetto CCM "Cardio50" mirava a individuare, tra i soggetti invitati, di 50 anni di età, quelli con fattori di rischio per MCV cui poi offrire, in collaborazione con i Medici di Medicina Generale (MMG), interventi efficaci per rimuoverli o controllarli.

Secondo questo modello, lo screening si proporrebbe quindi da un lato di individuare i soggetti malati “non noti” , in particolare diabetici, ipertesi e ipercolesterolemici, perché asintomatici, e quindi in fase precoce. I soggetti con tali patologie vanno poi inviati ai propri MMG per seguire un percorso diagnostico-terapeutico ben definito, secondo quanto previsto dai piani organizzativi e protocolli operativi della gestione della cronicità nelle diverse realtà regionali.

D’altro canto, lo screening CV comprende anche la valutazione di fattori di rischio di MCV di per sé, quali il sovrappeso/obesità, il tabagismo, la dieta scorretta e l’inattività fisica, anche in soggetti senza alcuna patologia, per i quali vanno previsti specifici percorsi di modifica dello stile di vita. Nello specifico, il progetto Cardio50 proponeva, sulla base della motivazione e della disponibilità della persona, opportunità di prevenzione individuali (counseling) e di gruppo (corsi per smettere di fumare), valorizzando la partecipazione ad iniziative di promozione presenti nel territorio. L’individuazione dei soggetti con specifici fattori di rischio consentirebbe quindi di mettere in atto un piano di prevenzione individualizzato, centrato sull’individuo e mirato sui suoi bisogni e attitudini, in linea con gli attuali orientamenti della medicina personalizzata. Lo screening, che è prevenzione a livello individuale, va poi integrato con altri interventi di promozione della salute a livello di comunità, dalle scuole alle aziende ad altri gruppi di popolazione.

Il fine ultimo, ed obiettivo primario, dello screening CV, tuttavia, non è quello di modificare i fattori di rischio CV, che sono una variabile di esito intermedia, ma è quello di ridurre la mortalità e la morbosità per MCV, attraverso il cambiamento degli stili di vita e/o l’individuazione ed il trattamento in fase precoce di soggetti ipertesi, diabetici e ipercolesterolemici misconosciuti.

La US Preventive Services Task Force (USPSTF) ha trovato una convincente evidenza che lo screening di popolazione in età adulta dell’ipertensione arteriosa è efficace nel ridurre l’incidenza delle MCV, con la più alta evidenza di efficacia (grado A) (USPSTF 2021). Inoltre la Task Force raccomanda, nei soggetti con fattori di rischio per MCV, counseling comportamentali per promuovere una dieta sana e attività fisica, poiché tali interventi si sono rivelati efficaci nel ridurre gli eventi cardiovascolari (CV), la pressione arteriosa, le lipoproteine LDL e le patologie correlate con il sovrappeso/obesità (grado B) (USPSTF, 2020).

A livello europeo, il Third EU Health Programme 2014-2020 (European Parliament, 2014) prevede la promozione della salute, la prevenzione delle malattie, in particolare di quelle croniche, mediante l’adozione di misure costo-efficacia di promozione della salute e di prevenzione, mirate a contrastare l’uso di tabacco e alcol, l’alimentazione non corretta e l’inattività fisica.

3. Lo screening cardiovascolare: evidenza di efficacia

Gli interventi di prevenzione vanno considerati alla stessa stregua di quelli diagnostici-terapeutici, ed è quindi necessario valutarne: a) l’efficacia (“efficacy”), in termini di casi di malattia e di morti evitate; b) la sicurezza (“safety”), in termini di eventi avversi causati, e c) il rapporto costo-efficacia, (“cost/benefit ratio”). dato che le risorse sono limitate e occorre operare scelte razionali nel loro impiego. A questo proposito, il Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025 ribadisce che i “*programmi di prevenzione collettiva*” siano “*di provata efficacia (come vaccinazioni e screening oncologici)*” e che le linee di azione siano “*basate su evidenze di costo-efficacia, buone pratiche consolidate e documentate, strategie raccomandate, nazionali e internazionali.*” (Ministero della Salute, 2020).

Gli screening CV sono stati ampiamente impiegati negli ultimi anni, anche nell’ambito di programmi nazionali in Gran Bretagna, Danimarca e altri paesi, di cui però non è possibile una valutazione adeguata, in mancanza di confronti con gruppi non sottoposti a screening. Per valutare efficacia e sicurezza di un qualsiasi trattamento sanitario, infatti, è necessario condurre studi sperimentali, che prevedono un gruppo di soggetti invitato ad un programma di screening CV (“gruppo di intervento”)e un gruppo di soggetti non

invitati ("gruppo di controllo"), con randomizzazione individuale (trial randomizzati controllati, o RCT, e trial sul campo) o collettiva (trial di comunità).

Gli RCT condotti fino ad oggi per valutare l'efficacia dello screening CV sono stati inclusi prima in una revisione Cochrane (Krogsbøll et al, 2019) e poi in una recentissima valutazione di un gruppo di lavoro del WHO/OMS Europe (Eriksen et al, 2021). In totale, sono stati analizzati 14 trial focalizzati sullo screening del rischio CV e dei fattori di rischio CV, tutti condotti in paesi del Centro e Nord Europa (Svezia, Germania, Inghilterra e Danimarca). Solo 7 trial hanno valutato incidenza e/o mortalità per MCV. Di questi, peraltro, la maggior parte è stata condotta negli anni '60 e solo uno è iniziato alla fine degli anni '90, quando cominciavano ad essere disponibili farmaci di elevata efficacia per il trattamento dell'ipercolesterolemia (Jorgensen et al, 2014). I trial erano tutti di elevata qualità anche se alcuni di piccole dimensioni.

I risultati complessivi mostrano che non vi è stata alcuna riduzione di incidenza e/o mortalità per MCV e della mortalità totale nei soggetti inclusi nel programma rispetto a quelli non invitati (analisi "intention-to-treat"). Vi è coerenza tra i risultati dei singoli studi: nessun trial riporta una riduzione della mortalità totale e solo uno su 7 studi che hanno valutato incidenza e/o mortalità per MCV mostra una riduzione della mortalità per MCV nel gruppo di screening. Non si osservano effetti positivi, nei trial che li hanno valutati, su incidenza e mortalità per cardiopatia ischemica né sulle ospedalizzazioni o utilizzo dei Servizi sanitari per MCV e altre variabili di esito.

Le principali esperienze italiane sono state svolte nell'ambito dei progetti CCM del 2009 e del 2013 (Ferro et al, 2014; Pellizzari et al, 2014). In particolare, il progetto "**Programma organizzato di screening del rischio cardiovascolare finalizzato alla prevenzione attiva nei soggetti cinquantenni ("Cardio 50")**" ha coinvolto 22 ASL di 11 regioni italiane, coordinate dal CCMR veneto, per un totale di circa 60.000 persone invitate, di 50 anni di età (CCM e CCMR Veneto). I risultati mostrano un'adesione complessiva del 55% degli invitati, di cui: 20% di soggetti con parametri nella norma e comportamenti corretti; 37% di soggetti con parametri nella norma ma fattori di rischio comportamentali, che hanno ricevuto un counseling individuale e sono stati inviati a percorsi di salute, di secondo livello, organizzati dalle ASL; 33% di soggetti con parametri fuori norma (nuovi ipertesi, iperglicemici, ipercolesterolemici), che sono stati inviati al loro MMG per verifiche e approfondimenti; 10,5% di soggetti che non rientrava nei criteri di inclusione e che sono stati esclusi dalle valutazioni.

Dei soggetti con parametri nella norma ma fattori di rischio comportamentali, il 49% (7816 soggetti) si è ripresentato a distanza di un anno per la visita di follow-up. Il confronto tra i dati della 1° visita di screening e quella di follow-up mostra un generale miglioramento dei parametri valutati, dal tabagismo all'alimentazione, circonferenza addominale e attività fisica, anche se in genere di entità modesta. Questo risultato va però considerato con cautela, dato che le perdite al follow-up sono consistenti, pari al 50% circa dei soggetti, e quindi è possibile che vi sia stato un bias di selezione: i soggetti che hanno seguito le indicazioni ed effettuato un cambiamento del proprio stile di vita probabilmente sono ritornati alla visita di controllo in proporzione maggiore rispetto a quelli che non hanno seguito il programma.

Nella relazione di chiusura del progetto non sono riportati dati relativi alle variabili di esito, in relazione all'obiettivo principale del progetto: "*ridurre la mortalità e la morbosità per eventi cardiovascolari attraverso il cambiamento degli stili di vita e/o l'individuazione e il trattamento di soggetti ipertesi, iperglicemici e ipercolesterolemici misconosciuti.*" Nella stessa relazione, tuttavia, si fa presente che questo genere di valutazione può essere effettuato solo a distanza di 5-10 anni dall'inizio dello screening, per cui non era evidentemente possibile procedere subito a tali analisi. E' auspicabile che ora, a distanza di circa 8 anni dall'inizio dello studio, vengano effettuate tali valutazioni, in assenza delle quali non è possibile dire quale sia stato l'impatto del programma su incidenza e mortalità per MCV nei soggetti invitati, in quelli sottoposti a screening ed in eventuali gruppi di controllo (ad esempio, soggetti di età vicina ai 50enni ma che non sono stati invitati a partecipare al programma).

In conclusione, l'esperienza del progetto CCM 2013 "Cardio 50", così come di analoghe iniziative svolte in Italia, mostra alcuni risultati di indubbio interesse, che suggeriscono un potenziale effetto positivo dello screening e dei percorsi attuati per approfondimenti e modifica dello stile di vita, ma non fornisce dati utili per una valutazione complessiva dei rapporti costo/efficacia e rischi/benefici del programma.

4. Lo screening cardiovascolare: sicurezza

Nel valutare il rapporto rischi/benefici di qualsiasi trattamento sanitario, sia esso preventivo, diagnostico o curativo, vanno valutati anche i possibili effetti avversi di tale intervento, nell'ambito della sicurezza dello stesso. I programmi di screening, in generale, soprattutto se diretti a persone "apparentemente sane", determinano, necessariamente, in misura maggiore o minore, casi di sovradiagnosi e di sovratrattamento. Lo screening CV determina un aumento sia del numero di persone "apparentemente sane" ma con patologie, precedentemente ignote (ipertensione, iperglicemia, ipercolesterolemia) che del numero di persone sane ma con fattori di rischio CV, rispetto a quanto ci si attendeva in assenza di screening (sovradiagnosi). Una parte dei casi di "sovradiagnosi", che senza screening non sarebbero stati individuati, andrà poi incontro a trattamenti medici che non sarebbero stati effettuati in assenza di screening (sovratrattamento), con possibili reazioni avverse di questi ultimi.

In altre parole, alcuni soggetti che, mediante lo screening, scoprono, ad esempio, di avere una colesterolemia elevata e di essere a rischio CV moderato, e che quindi iniziano trattamenti farmacologici, da continuare per tutta la vita, potrebbero non ricavare alcun beneficio da questi trattamenti, nel caso in cui, in assenza di screening e di altri test, non avrebbero mai sviluppato una patologia CV clinicamente evidente e quindi sarebbero morti per altra causa. Va infatti tenuto presente che tutti i fattori di rischio di MCV sono, per l'appunto, fattori di rischio e non cause necessarie e sufficienti: molti soggetti con ipercolesterolemia, ad esempio, non sviluppano MCV nel corso della vita, e, per contro, diversi soggetti che non hanno ipercolesterolemia sviluppano MCV nel corso della vita.

Un recente trial sulla prevenzione di malattie cardiometaboliche, ad esempio, ha mostrato un aumento di 2-3 volte del numero di soggetti ipertesi e/o ipercolesterolemici, e dell'uso di farmaci per il trattamento di queste condizioni, nelle persone invitate ad uno screening delle malattie cardiometaboliche presso gli ambulatori di medici di medicina generale, rispetto a soggetti non invitati (gruppo di controllo), ad un follow-up di un anno (Stol et al, 2020).

La quota di sovradiagnosi e sovratrattamento di un programma di screening varia in relazione ai test impiegati, ai percorsi diagnostici previsti, alla popolazione esaminata, ai protocolli terapeutici, e così via, per cui non è valutabile in generale, ma solo in uno specifico programma.

5. Lo screening cardiovascolare. Conclusioni

I trial finora condotti non mostrano benefici dei programmi di screening CV di popolazione, in termini di riduzione di incidenza e mortalità delle MCV o della mortalità totale. Essi forniscono tuttavia un'evidenza limitata, essendo iniziati, per maggior parte, più di 30 anni fa e in paesi occidentali ma non nell'area mediterranea. E' possibile che diversi fattori, come una bassa partecipazione dei soggetti invitati, una bassa aderenza al trattamento, elevate perdite al follow-up (in diversi studi intorno al 50% dei reclutati) e altri abbiano ridotto la potenza degli studi finora condotti e causato un'attenuazione dell'effetto. Resta il fatto che, ad oggi, nessuno studio finora pubblicato ha dimostrato benefici dello screening per le variabili principali di esito, pur mostrando in qualche caso moderati effetti positivi su variabili di esito intermedio, come la colesterolemia, la glicemia o l'indice di massa corporea.

Per questo motivo, le linee guida di diverse società scientifiche europee per la prevenzione delle MCV oggi non raccomandano uno screening di massa, bensì uno screening selettivo, sui soggetti più a rischio, individuati in modo opportunistico dal medico di medicina generale, o da altre figure professionali, in occasione di un contatto con il Servizio sanitario, per malattie associate ai fattori di rischio CV o per altri motivi (Pieopoli et al, 2017). E' stato anche valutato che un programma nazionale, come quello inglese, porterebbe a risultati non inferiori e costerebbe meno se limitato a quel 60% di popolazione più a rischio di eventi CV.

In un'ottica di sanità pubblica, molti esperti ritengono che una politica di interventi di prevenzione e promozione di salute estesi a tutta la popolazione, con uno spostamento complessivo della curva di distribuzione dei fattori di rischio (si pensi alla colesterolemia), possa produrre maggiori benefici nel ridurre il carico di malattia di una comunità rispetto a un intervento mirato sui soli individui ad alto rischio, come sosteneva G. Rose 35 anni fa (Rose, 1985).

Per questo motivo oggi le raccomandazioni di tutte le Società Scientifiche per la prevenzione delle MCV, dei tumori, delle malattie dismetaboliche e di altre patologie croniche sono concordi nel sostenere che tutti i soggetti adulti dovrebbero astenersi dall'uso di tabacco, consumare una dieta corretta, fare esercizio fisico regolare e mantenere costante il peso corporeo.

Ad esempio, i punti 4, 5 e 7 delle raccomandazioni americane (Arnett et al, 2019) sono: "Tutti gli adulti dovrebbero consumare una dieta sana ricca di verdure, frutta, frutta secca, cereali integrali, fonti proteiche vegetali e animali e pesce, e povera di grassi trans, carne rossa e carne rossa processata, zuccheri semplici e bevande zuccherate. Per gli adulti in sovrappeso o obesi, il counseling e la restrizione calorica sono raccomandati per raggiungere e mantenere una perdita di peso. Tutti gli adulti dovrebbero essere valutati ad ogni visita presso il loro medico di medicina generale per l'uso di tabacco, e i fumatori dovrebbero essere fortemente invitati a smettere" (*"All adults should consume a healthy diet that emphasizes the intake of vegetables, fruits, nuts, whole grains, lean vegetable or animal protein, and fish and minimizes the intake of trans fats, red meat and processed red meats, refined carbohydrates, and sweetened beverages. For adults with overweight and obesity, counseling and caloric restriction are recommended for achieving and maintaining weight loss. All adults should be assessed at every healthcare visit for tobacco use, and those who use tobacco should be assisted and strongly advised to quit"*).

Infine vanno tenute presenti le raccomandazioni del gruppo di lavoro di WHO/OMS Europe - WHO Health Evidence Network – nell'ambito della revisione dei trial sullo screening CV:

- a) rivedere i programmi in atto di screening di popolazione per il rischio CV e i fattori di rischio CV;
- b) non far partire nuovi programmi di screening di popolazione per il rischio CV e i fattori di rischio CV;
- c) considerare metodi alternativi per raggiungere l'esito desiderato di ridurre il carico di MCV.

In alternativa agli screening di popolazione, il Gruppo di Lavoro riporta il "case-finding" – cioè la possibilità di individuare i pazienti che possono essere a rischio di MCV quando vengono in contatto con il Servizio Sanitario – e l'efficacia di interventi a livello di popolazione, di tipo fiscale e normativo (tassazione del tabacco, riduzione del sale negli alimenti, eliminazione dei grassi trans dai prodotti dolciari, ecc.) così come gli interventi in ambito di medicina generale (counseling, gestione dell'ipertensione arteriosa e delle malattie dismetaboliche, ecc.).

In conclusione, i risultati degli studi finora condotti non supportano l'attuazione di programmi di screening di popolazione delle MCV e dei fattori di rischio per MCV, in quanto non vi è evidenza che lo screening possa determinare una riduzione di incidenza, mortalità, ricoveri ospedalieri o assunzioni di farmaci per tali patologie.

Bibliografia

1. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596-e646.
2. CCM. Programma organizzato di screening del rischio cardiovascolare finalizzato alla prevenzione attiva nei soggetti cinquantenni. 2013. <http://www.ccm-network.it/progetto.jsp?id=node/1855&idP=740>
3. CCMR Veneto. Relazione di chiusura del Progetto CCM 2013: "Programma organizzato di screening del rischio cardiovascolare finalizzato alla prevenzione attiva nei soggetti cinquantenni ("Cardio 50").
4. Eriksen CU, Rotar O, Toft U, Jorgensen T. What is the effectiveness of systematic population-level screening programmes for reducing the burden of cardiovascular diseases? WHO Health Evidence Network Synthesis Report 71. WHO Europe, 2021.
5. European Parliament. Third EU Health Programme 2014-2020. 2014
6. Ferro A, Cinquetti S, Moro A, et al. Prevenire le patologie cardiovascolari attraverso un modello di screening applicabile ad ampie fasce di popolazione: risultati della prima fase del progetto. *Epidemiol Prev* 2014, 38 (1) gennaio-febbraio, p. 38-45.
7. Istituto Superiore di Sanità (ISS). Epicentro. <https://www.epicentro.iss.it/>
8. Jørgensen T, Jacobsen RK, Toft U, Aadahl M, Glümer C, Pisinger C. Effect of screening and lifestyle counselling on incidence of ischaemic heart disease in general population: Inter99 randomised trial. *BMJ*. 2014 Jun 9;348:g3617.
9. Krogsbøll LT, Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jan 31;1(1):CD009009.
10. Ministero della Salute. Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025.
11. Pellizzari B, Siddu A, Ferro A, et al. Lo screening cardiovascolare. *Epidemiol Prev* 2014; 38(6) Suppl 2: 73-77.
12. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. Linee guida europee 2016 sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica. Sesta Task Force congiunta della Società Europea di Cardiologia e di altre Società sulla Prevenzione delle Malattie Cardiovascolari nella Pratica Clinica (costituita da rappresentanti di 10 società e da esperti invitati). Redatte con il contributo straordinario dell'Associazione Europea per la Prevenzione e Riabilitazione Cardiovascolare (EACPR). *G Ital Cardiol* 2017;18(7-8):547-612
13. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol*. 1985 Mar;14(1):32-8.
14. Stol DM, Badenbroek IF, Hollander M, Nielsen MMJ, Kraaijenhagen RA, Schellevis FG, de Wit NJ. Effectiveness of a stepwise cardiometabolic disease prevention program: Results of a randomized controlled trial in primary care. *Prev Med*. 2020 Mar;132:105984.
15. U.S. Preventive Services Task Force. Hypertension in Adults: Screening. Final Recommendation Statement 2021. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/hypertension-in-adults-screening>
16. U.S. Preventive Services Task Force. Healthy Diet and Physical Activity for Cardiovascular Disease Prevention in Adults With Cardiovascular Risk Factors: Behavioral Counseling Interventions. Final Recommendation Statement 2020. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/healthy-diet-and-physical-activity-counseling-adults-with-high-risk-of-cvd>

Brescia, 30/06/2021

F. Donato