Il medico di medicina generale e la sindrome metabolica

F. Pallucca

Medicina Generale, ASL 7, Ancona

Riassunto

La Sindrome Metabolica (MS) è un cluster di condizioni che include: obesità addominale, aumento della glicemia, ipertensione, alterati valori di colesterolo HDL e trigliceridi nel sangue. Negli Stati Uniti circa 47 milioni di persone (25%) sono affetti da MS. In Italia circa 7 milioni di adulti. La MS è collegata all'insulino resistenza nella quale le cellule non rispondono normalmente all'insulina che diventa meno efficace a controllare la glicemia.

Il Medico di Medicina Generale (MMG) è responsabile della prevenzione e dell'educazione alla salute per i pazienti con insulino resistenza con rischio di malattie cardiovascolari e diabete, attraverso strategie educazionali di counselling orientate al paziente, il Triage attuato con quattro passi di un cluster di una selezione progressiva della popolazione esaminata e il Programma di Gestione della Malattia con l'infermiere addestrato che collabora con il MMG e lo Specialista per realizzare un supporto gestionale personalizzato. Il Progetto Leonardo dimostra che è possibile realizzare il programma di gestione della malattia nei pazienti che presentano i principali fattori di rischio che determinano la MS.

Summary

General practioners and the metabolic syndrome

The metabolic syndrome (MS) is a cluster of conditions that includes abdominal obesity, increased blood glucose, hypertension, abnormal HDL cholesterol and triglycerides levels. In the US about 47 million adults (25%) have MS. In Italy, about 7 million adults are affected by the disease. MS is linked to insulin resistance; in this condition, cells do not respond normally to insulin that becomes less effective at lowering blood sugars.

General Practitioners (GP) provide preventive care and health education to patients at risk of cardiovascular disease and diabetes, through educational strategies. These strategies include patient-centered counselling; a four-step triage to select the population at risk; application of the Disease Management Program (DMP) with Care Manager (CM) in order to support GPs and specialists work. Leonardo Project shows that is possible to apply a Disease Care Management Program in patients with major factors determinate MS.

Key-words: General practitioner, metabolic syndrome, insulin resistance, cardiovascular risk, health education.

Introduzione

Il Ministero della Salute ha raccomandato che l'aggiornamento dei medici di medicina generale venga previsto con criteri di priorità per le patologie che hanno un importante impatto per frequenza e gravità nella popolazione generale, che siano state oggetto di una revisione o di nuova definizione diagnostica e in particolare che siano prevenibili. In questo senso la Sindrome Metabolica (SM) rappresenta un problema socialmente rilevante in tutto il mondo.

La prevalenza della SM nella popolazione americana >20 anni di età è del 38,3% nelle donne e del 41,9% negli uomini (Fig. 1), con un aumento al 43,5% negli ultrasessantenni[1]. In Italia, nella regione Toscana, la prevalenza della SM è del 18% tra le donne e del 15% tra gli uomini, con un aumento del 3% nei soggetti fra 20-29 anni di età al 25% negli ultrasettantenni. Estrapolando questi dati all'intera popolazione italiana è possibile stimare che non meno di 3 milioni di uomini e 3,6 milioni di donne presentano la SM[2].

La spiegazione più verosimile è l'aumentare di ciascuna fascia di età della prevalenza di sovrappeso e obesità.

Definizione

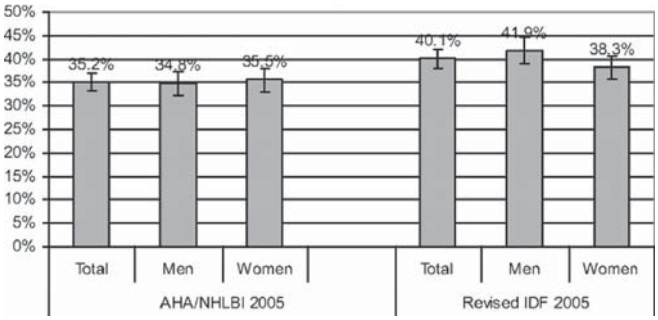
La SM è un cluster[3] di fattori di rischio comprendenti l'ipertensione arteriosa, l'obesità androide, la dislipidemia mista e l'alterato metabolismo del glucosio.

Esistono fattori di rischio metabolici che comprendono

Ricevuto: 05-08-2010 Pubblicato on-line: 01-10-2010

Corrispondenza a: Dott. Francesco Pallucca, Medicina Generale, ASL 7 Ancona.
Via Bezzecca n.1, 60122 Ancona. E-mail: fpallucca@libero.it

Figura 1. Prevalenza della SM tra gli adulti degli Stati Uniti ≥ 20 anni di età[1].



elevate concentrazioni di trigliceridi, lipoproteine a bassa densità (LDL) e bassi livelli di lipoproteine ad alta densità (HDL), elevata glicemia, stato pro trombotico e pro infiammatorio.

Altri fattori di rischio sono l'obesità addominale e la resistenza all'insulina, condizioni associate sono l'inattività fisica e lo squilibrio ormonale.

La predisposizione genetica ed etnica, il sesso e l'età, rappresentano fattori di rischio immodificabili.

In letteratura si è evidenziato che i maschi hanno una prevalenza significativamente maggiore di iperglicemia, ipertrigliceridemia e ipertensione, mentre nelle femmine si è evidenziata una maggiore prevalenza di obesità centrale e basso colesterolo HDL. Se si valuta il rischio cardiovascolare nei soggetti affetti da sindrome metabolica, per esempio, come dimostrato nello studio NHANES III, le persone affette da questa patologia presentano una prevalenza di cardiopatia ischemica del 12,9%, superiore alla prevalenza esistente nei soggetti con diabete mellito (7,5%), raggiungendo percentuali ancora superiori quando le due condizioni si sommano (19,2%).

Nei soggetti sotto alla quinta decade di vita affetti da SM è presente un rischio di mortalità totale e cardiovascolare entro dieci anni tre volte superiori a chi non è affetto da SM[4] (Fig. 2).

Fisiopatogenesi

L'insulino-resistenza (IR) è considerato il meccanismo patogenetico più accreditato[5]. Per IR si intende una condizione nella quale le quantità fisiologiche di insulina producono una risposta biologica ridotta, cioè una riduzione dell'azione precoce dell'insulina sul controllo glucidico dopo il pasto; ad esso è associata un'inadeguata soppressione insulinica durante il digiuno notturno in presenza di una sintesi conservata. Ne segue un'alternanza tra insulino-resistenza ed iperinsulinemia verificabile con il riscontro di elevate concentrazioni insuliniche a digiuno e dopo i pasti.

Così iperinsulinemia, intolleranza al glucosio, ipertrigliceridemia e bassa HDL sono conseguenza della resistenza alle azioni dell'insulina sul metabolismo glucidico e su quello lipidico.

Queste caratteristiche possono di per sé essere sufficienti per spiegare almeno in parte il rischio aterogeno associato alla SM. La stessa IR tuttavia non è in grado di giustificare interamente l'aumentare della prevalenza della SM per spiegare la quale è necessario ipotizzare la coesistenza di meccanismi scatenanti. Si ritiene oggi che lo sviluppo della

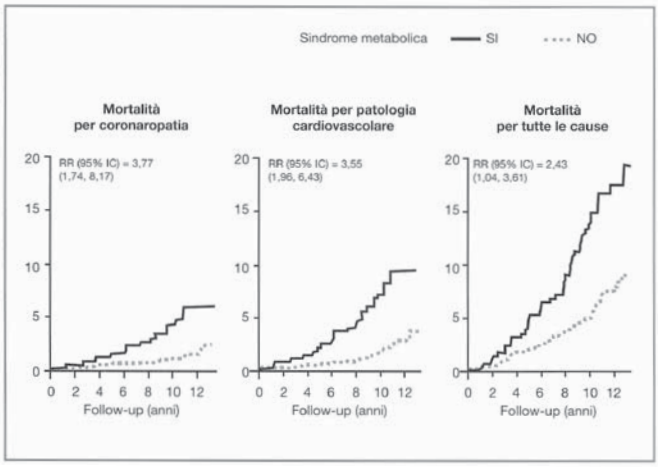


Figura 2. Mortalità in soggetti affetti e non da sindrome metabolica[4].

sindrome da insulino-resistenza sia dovuta da un lato all'interazione di fattori genetici per definizione non modificabili, dall'altro ad elementi ambientali, quindi modificabili, quali l'inattività fisica, una dieta ad alto contenuto di carboidrati che promuovono, mantengono e/o peggiorano la sua espressione clinica.

In conclusione, è probabile che fattori genetici che influenzano l'espressione delle zone cellulari del segnale dell'insulina siano attivati da fattori ambientali come l'obesità e le abitudini sedentarie, permettendo l'espressione in ultima analisi della predisposizione all'insulino-resistenza.

Diagnosi clinica

Nel 1988 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) dava una sua prima definizione di sindrome metabolica basandosi su alcuni criteri diagnostici che, in epoca successiva, altre organizzazioni hanno ridefinito in modo differente: il Programma nazionale di educazione sul colesterolo (ATP, 2005), la Federazione internazionale del diabete (IDF, 2005) e infine la Società Europea di Cardiologia e dell'Ipertensione (ESC-ESH, 2007), producendo variazioni che man mano emergevano dalla letteratura[1], relativamente ai parametri originalmente indicati dall'OMS (Tab. I). Oggi è accettato che per definire la presenza di SM[6] ci si debba trovare di fronte a un paziente con almeno tre dei cinque seguenti parametri: circonferenza addominale >102 cm nel maschio e >88 cm nella donna, misurata con un metro mantenuto parallelo al terreno e che passi immediatamente sopra la spina iliaca antero-superiore (indice di obesità addominale ATP III, 2005) o >94 cm nel maschio e >80 cm nella donna (IDF, 2005); pressione arteriosa ≥130/85 mmHg; trigliceridemia ≥150 mg/dL; colesterolo - HDL <40 mg/dL negli uomini e <50 mg/dL nelle donne; glicemia a digiuno ≥110 mg/dL (ATP III, 2001) o ≥100 mg/dL (IDF, ATP III, 2005).

SM e Medicina Generale

Il Medico di Medicina Generale (MMG) ha la necessità di realizzare interventi di tipo preventivo e terapeutico, legati all'identificazione, la diagnosi, la prevenzione secondaria e il trattamento di pazienti che presentano segni di insulino-resistenza evolventi verso l'aumentato rischio di malattia cardiovascolare[7] e diabete[8].

Tabella I. La SM: definizione secondo le linee guida.

Definizione OMS (1998)	Definizione ATP III (2005)	Definizione IDF (2005)	ESC-ESH (2007)
Presenza di **insulino resistenza** (diabete mellito di tipo 2 o intolleranza glucidica) associata ad almeno 2 dei seguenti fattori:	Presenza di almeno 3 dei seguenti fattori di rischio:		Presenza di almeno 3 dei seguenti fattori di rischio:
Obesità: IMC >30 kg/m^2 o rapporto vita/fianchi >0,9 (uomo) o >0,85 (donna)	**Obesità addominale**: circonferenza vita uomo ≥102 cm, donna ≥88 cm	**Aumento della circonferenza addominale** (uomo ≥94 cm o donna ≥80 cm) ed almeno 2 tra i seguenti fattori di rischio	**Obesità addominale**: circonferenza vita uomo >102 cm, donna >88 cm
Ipertrigliceridemia: ≥150 mg/dL	**Ipertrigliceridemia**: ≥150 mg/dL o in trattamento farmacologico	**Ipertrigliceridemia**: ≥150 mg/dL o in trattamento farmacologico	**Ipertrigliceridemia**: >150 mg/dL
Bassi livelli di colesterolemia HDL: uomo <35 mg/dL o donna: <40 mg/dL	**Bassi livelli di colesterolemia HDL**: uomo <40 mg/dL donna <50 mg/dL o in trattamento farmacologico	**Bassi livelli di colesterolemia HDL**: uomo <40 mg/dL donna <50 mg/dL o in trattamento farmacologico	**Bassi livelli di colesterolemia HDL**: uomo <40 mg/dL donna <48 mg/dL
Ipertensione arteriosa: ≥140/90 mmHg o in trattamento farmacologico	**Ipertensione arteriosa**: ≥130/85 mmHg o in trattamento farmacologico	**Ipertensione arteriosa:** ≥130/85 mmHg o in trattamento farmacologico	**Ipertensione arteriosa:** ≥130/85 mmHg
Albumina urinaria >20 mg/min, rapporto albumina/creatinina >30 mg/g	**Iperglicemia a digiuno**: ≥100 mg/dL o in trattamento farmacologico	**Iperglicemia o diabete**: ≥100 mg/dL	**Iperglicemia a digiuno**: ≥102 mg/dL

Le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morte nei paesi con il 44% di tutti i decessi: in particolare la cardiopatia ischemica è responsabile di circa il 28% di tutte le morti, mentre gli ictus cerebro-vascolari sono al terzo posto con il 13%, preceduti dalle malattie tumorali.

La prevalenza della malattia diabetica è in crescendo in Italia come nel resto dell'Europa, con una stima del WHO che prevede per il 2025 una prevalenza del 20%. Attualmente nella popolazione italiana la prevalenza è stimata dal 3-4% delle statistiche ufficiali al 6-11% di indagini mirate, con un 90% dei pazienti affetti da diabete di tipo II.

Il MMG ha sostanzialmente la possibilità di realizzare tre interventi formativi che hanno evidenziato un forte impatto in termini di accuratezza sulla registrazione dei dati e quindi di intervento sulla popolazione a rischio secondo la Strategia Educazionale e la Tecnica del Triage e del Disease Management.

La Strategia Educazionale che pur riconoscendo esistano significative barriere al counseling per modificare lo stile di vita si rivolge a metodologie centrate sul paziente che somministrino un chiaro messaggio sull'importanza della dieta e dell'esercizio fisico attraverso consigli analoghi a quelli emanati negli US dal Preventive Service Task Force[9,10] su fattori di rischio per le malattie cardiovascolari sia identificando con il paziente goals a breve e a lungo termine abbinando sia questionari sullo stato generale di salute (SF-12 Health Survey) a domande su cosa il paziente pensi della sua dieta o della sua attività fisica o quale problema possa avere inizialmente a cambiare il proprio regime dietetico o l'attività motoria quotidiana in modo che il MMG possa identificare correttamente gli step di cambiamento individuali. Le risposte a queste domande devono essere registrate su una cartella clinica informatizzata e commentate insieme al paziente nella visita successiva per aiutarlo ad identificare le barriere che ostacolano il cambiamento del proprio stile di vita.

Il Triage[11] applicabile in presenza di una cartella clinica informatizzata consente di selezionare range di popolazione su cui prevedere tipologie di intervento che siano realizzabili, efficaci e verificabili. In tema di rischio cardiometabolico da alterata resistenza insulinica si può prevedere una selezione di ricerca della propria popolazione che al I grado di selezione identifichi tutti i pazienti ultrasessantacinquenni perché è ampiamente dimostrato che questa popolazione è maggiormente soggetta a sviluppare malattie cardiovascolari e diabete. Al secondo step di selezione effettuato su questo cluster di popolazione i soggetti con circonferenza di vita superiore a 102 cm se maschi o 88 cm se femmine; è da notare che i criteri di selezione si sommano lavorando su cluster progressivi. Al terzo step di selezione effettuato sulla popolazione selezionata dal secondo step, la presenza dei fattori di diagnosi per SM nell'opportuna selezione booleyana e, al quarto la manifestazione sul cluster selezionato al terzo step di eventi cardiovascolari minori.

Il Programma Disease Management (DM) si propone di integrare l'attuale assistenza al paziente con l'introduzione della figura di un Infermiere addestrato, Care Manager (CM) che supporta il MMG e lo Specialista nella gestione del paziente, operando col paziente di persona, sostenendolo nella fase di cambiamento delle sue abitudini di vita, monitorando le condizioni e fornendo tutti i consigli necessari a favorirne una migliore auto-gestione[12], al fine di

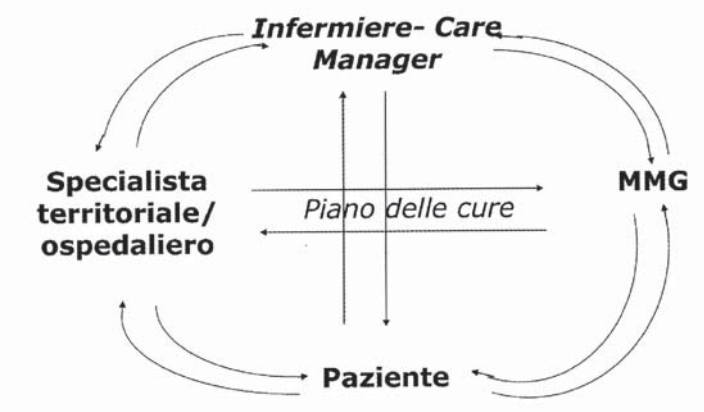


Figura 3. Équipe sanitaria.

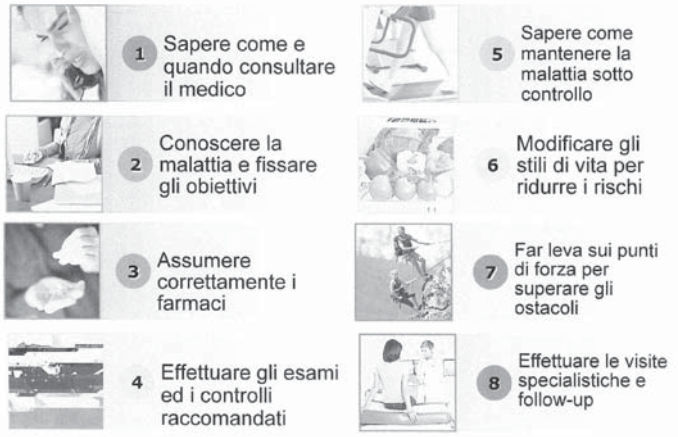


Figura 4. Le "8 priorità".

accrescerne l'aderenza alle cure (Fig. 3).

Il team delle cure, diretto dal medico di medicina generale costituito anche dall'Infermiere e lo Specialista, arriva quindi ad includere anche il paziente che deve essere messo nelle condizioni, attraverso l'intervento del Care Manager, di condividere il proprio piano delle cure personalizzato, di scegliere e agire coscientemente (Informed Activated Patients).

Il CM viene formato sul modello delle "8 priorità", che poi egli applica nell'educazione del paziente, finalizzate al raggiungimento di consapevolezza e capacità di autogestione della condizione cronica (Self-management Support) (Fig. 4).

Dopo l'arruolamento da parte del medico di famiglia, il CM completa la valutazione iniziale utilizzando le informazioni fornite dal paziente e quelle già contenute nel database del medico. Il medico e il CM definiscono poi il piano delle cure (piano di salute) individuale che concordano con il paziente.

Vengono attivati, ove necessario, consulti specialistici, utilizzando agende esclusive di prenotazione, per completare il piano delle cure (Decision Support). Si organizza infine il follow up individualizzato, più o meno intenso a seconda dei bisogni assistenziali. Ogni passaggio viene registrato in un software dedicato sul WEB che ha la funzione di supporto decisionale per il CM per l'assistenza ed il coaching del paziente, oltre che di strumento per la raccolta dei dati e l'analisi statistica (Clinical Information System).

Il programma viene quindi attuato attraverso 7 passaggi fondamentali (Fig. 5) governati dal medico di medicina generale, che guida e supervisiona gli operatori che con lui collaborano alla gestione del percorso di salute:

l. Verifica dei criteri di inclusione ed esclusione, arruolamento.
2. Valutazione del paziente: verifica dello stato di salute del paziente e stratificazione del livello di gravità della patologia.
3. Definizione degli obiettivi di salute: gli obiettivi sono costruiti sulla base di raccomandazioni cliniche tratte da un'attenta analisi della letteratura[13].
4. Impostazione e sviluppo del piano di salute personalizzato: oltre al piano clinico-terapeutico, il piano di salute è composto anche dal piano assistenziale, cioè da quell'insieme di attività ritenute necessarie per il raggiungimento degli obiettivi di salute.
5. Monitoraggio e valutazione della corretta attuazione del piano di salute.
6. Formazione del paziente.
7. Ricorso appropriato ai servizi.

Il paziente in tale contesto di sinergia e relazioni viene ad assumere un ruolo attivo nel processo assistenziale, in quanto viene responsabilizzato ed educato a comprendere quanto lui stesso possa fare per migliorare lo stato di salute e la qualità della vita.

Un esempio di tutto ciò è il Progetto Leonardo realizzato presso l'Azienda Sanitaria Locale di Lecce ed in collaborazione con la Regione Puglia e l'ARES Puglia, coinvolgendo 85 MMG, 30 Infermieri/ CM e 10 Specialisti Cardiologi e Diabetologi.

Gli obiettivi specifici della sperimentazione erano:

1) dimostrare la fattibilità dell'attuazione di programmi di Disease Care Management (DCM) in soggetti con diabete mellito e con malattia cardio-vascolare.
2) Valutare il grado di soddisfazione nei confronti del programma da parte dei pazienti, dei medici e dei Care Manager (CM).
3) Identificare e raffinare gli strumenti più idonei per la valutazione dei risultati.
4) Raffinare e personalizzare l'intervento di DCM perché si adatti all'organizzazione sanitaria locale in vista di un futuro allargamento del programma all'intera Regione Puglia.

L'arruolamento è iniziato nel febbraio 2006 e si è concluso nel dicembre 2006. Il target di arruolamento è stato raggiunto per tutte le patologie raggiungendo i 1160 pa-

Figura 5. Attuazione del programma di Care Management.

zienti.

I risultati riguardano: i comportamenti salutari, l'aderenza al trattamento e al follow up, la soddisfazione dei pazienti e dei professionisti sanitari e i risultati clinici.

Tra i comportamenti salutari sono stati studiati le abitudini alimentari, l'attività fisica e l'abitudine tabagica. Il modello di riferimento è stato quello di Prochaska, secondo il quale il processo di cambiamento può essere suddiviso in cinque fasi: Precontemplazione, Contemplazione, Preparazione, Azione e Mantenimento. Le cinque fasi rappresentano quindi il processo nel corso del quale ci si prepara e poi si mette in atto il cambiamento, mantenendolo nel tempo.

L'assunzione teorica consiste nel considerare il cambiamento un processo da mettere in atto a piccoli passi, prevedendo interventi educativi differenti per le diverse fasi in cui il paziente si può trovare. La positività dell'atteggiamento, quindi la propensione a mettere in atto e poi mantenere un cambiamento, cresce con l'avanzare nella scala. La percentuale di pazienti in grado di "avanzare" nella scala degli stadi del cambiamento e quindi di avvicinarsi concretamente all'obiettivo del cambiamento è molto alta sia per la dieta (88,8%) e l'attività fisica (80,5%), che per l'abitudine al fumo (66,5%) (Fig. 6).

Il livello di aderenza alle linee guida è stato misurato attraverso molteplici indicatori di processo. La definizione di un piano assistenziale individualizzato e il supporto del CM hanno prodotto un buon quadro complessivo del livello di aderenza per tutti i parametri.

L'aderenza al trattamento farmacologico è stata misurata con la scala di compliance elaborata e validata da Morisky: si somministrano al paziente alcune brevi domande circa l'eventuale dimenticanza dell'assunzione dei farmaci o sull'eventuale tendenza ad interrompere la terapia all'attenuarsi dei sintomi; ogni domanda corrisponde ad un punteggio di valutazione che può essere di 1 (valore negativo) o 0 (valore positivo), risultando così in una scala dove valori più bassi indicano una migliore aderenza. L'aderenza è migliorata in modo significativo dopo 9 mesi: da 1,92 a 0,75.

Lo stato di salute è stato valutato con il questionario SF-12 Health Survey che permette di indagare la PCS, Physical Component Summary per lo Stato Fisico e la MCS, Mental Component Summary per lo Stato mentale. In entrambi gli indici si sono registrati miglioramenti significativi: da 50,4 a 55,7 (salute fisica) e da 50,3 a 55,6 (salute mentale).

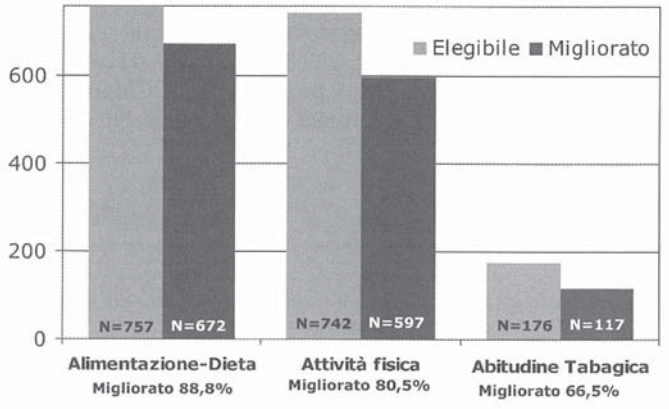


Figura 6. Progetto Leonardo: stadi del cambiamento.

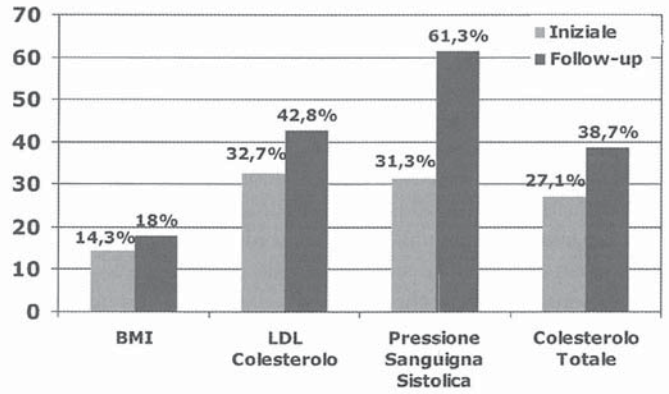


Figura 7. Progetto Leonardo (% di pazienti che raggiunge il goal terapeutico).

E' stata inoltre effettuata al termine della sperimentazione un'indagine di soddisfazione mediante somministrazione di questionari ai CM, ai MMG e ai pazienti. I questionari anonimi sono stati riconsegnati in busta chiusa o spediti per posta al centro di raccolta, ed il tasso di risposta è stato molto alto, pari al 94%.

Il 99% dei pazienti afferma che il Care Manager li coinvolge nelle decisioni in merito alle cure e l'80% si sente più consapevole nel prendere decisioni in merito alla propria salute.

Altro dato particolarmente interessante è che il 69% dei pazienti riferisce che, da quando sono stati inclusi nel progetto, la loro relazione con il medico di famiglia è migliorata.

Infine il 79% dei medici che hanno compilato il questionario afferma che la qualità del tempo dedicato ai pazienti coinvolti nel progetto si è migliorata e il 94% ritiene migliorata l'aderenza al trattamento da parte degli stessi.

Per quanto riguarda i risultati di esito clinico i pazienti che raggiungevano il goal terapeutico per la pressione arteriosa fissato dal protocollo in 140-90 per tutti e 130-85 per i pazienti diabetici, sono quasi raddoppiati passando dal 31,3% alla prima rilevazione al 61,3% alla fine dello studio. Anche per il colesterolo totale i pazienti che hanno raggiunto il goal sono aumentati in modo significativo dal 27,1% al 38,7%, analogo il dato per il colesterolo LDL da 37,7% al 42,8% (Fig. 7).

In conclusione, i dati rilevati suggeriscono che:

- Il modello assistenziale è efficace nel migliorare i comportamenti salutari e gli outcome psicosociali e clinici dei pazienti.
- Il modello organizzativo favorisce il coordinamento dell'assistenza tra i professionisti sanitari e fa migliorare la relazione con il paziente e la soddisfazione generale.
- Il Care and Disease Management promuove un'adeguata adesione alle linee guida ed ai protocolli assistenziali.
- I CM beneficiano della relazione fiduciaria tra medico di famiglia e paziente, rafforzandola poi con il loro ruolo di sostegno e supporto.
- Il progetto dimostra il valore della personalizzazione del piano assistenziale.
- I risultati confermano la possibilità di una virtuosa partnership tra pubblico e privato.

Conclusioni

Il MMG attraverso forme evolute di collaborazione e l'adozione di percorsi diagnostici può realizzare una cura integrata organizzata e individualizzata sul singolo paziente seguendo l'evoluzione della storia naturale della malattia e la progressione dei fattori di rischio associati nella consapevolezza di ridurre il peso sociale ed economico della SM.

Bibliografia

1. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation 2009; 120:1640-5.
2. Miccoli R, Bianchi C, Odoguardi L, Penno G, Caricato F, Giovannitti MG, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults according to ATP III definition. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2005; 15:250-4.
3. Schweiger C, Cirrincione V, Ignone G. Sindrome metabolica o solo un"cluster"di fattori di rischio? Ital Cardiol 2008; 9:67-73.
4. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA 2002; 288:2709-16.
5. Bell DS. Understanding the role of insulin resistance for the treatment of diabetes and the reduction of cardiovascular risks. J Gender-Specific Med 2002; 5:1S-14S.
6. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 2005; 112:2735-52.
7. Asplund K, Karvanen J, Giampaoli S, Jousilahti P, Niemelä M, Broda G, et al. Relative Risks for Stroke by Age, Sex, and Population Based on Follow-Up of 18 European Populations in the MORGAM Project. Stroke 2009; 40: 2319-26.
8. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2005; 28: 2289-304.
9. U.S. Preventive Services Task Force. Behavioral counselling in primary care to promote a healthy diet: recommendations and rationale. Am J Prev Med 2003; 24:93-100.
10. U.S. Preventive Services Task Force. Behavioral counselling in primary care to promote physical activity: recommendations and rationale. Ann Intern Med 2002; 137:205-7.
11. Fusello M, Novelletto DF. Ruolo della resistenza insulinica nelle malattie cardiovascolari. Vascular Health Trends 2009; 4:73-5.
12. Epping-Jordan JE, Pruitt SD, Bengoa R, Wagner EH. Improving the quality of health care for chronic conditions. Qual Saf Health Care 2004; 13:299-305.
13. Yamashiro T, Nishikawa T, Isami S, Wei CN, Fukumoto K, Matsuo H, et al. The effect of group-based lifestyle interventions on risk factors and insulin resistance in subjects at risk for metabolic syndrome: the Tabaruzaka Study 1. Diabetes Obes Metab 2010; 12:790-7.