



Programma nazionale
per le linee guida

DOCUMENTO D'INDIRIZZO

DOCUMENTO 2
febbraio 2002

L'uso delle carte di rischio coronarico

Filosofia, vantaggi, limiti ed applicabilità



ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

CeVEAS

Centro per la valutazione
dell'efficacia e dell'appropriatezza sanitaria

Nota per gli utilizzatori

I documenti di indirizzo del Programma Nazionale Linee Guida (PNLG) contengono sintesi critiche delle prove di efficacia, sicurezza e impatto di interventi utilizzati dagli operatori sanitari per promuovere la salute, prevenire o trattare le malattie, migliorare la riabilitazione e le cure per le malattie croniche.

I documenti di indirizzo del PNLG hanno lo scopo di presentare a cittadini, amministratori e operatori sanitari sintesi aggiornate di quanto si conosce su presidi preventivi, terapie farmacologiche, procedure diagnostiche, cliniche e organizzative per permettere ai lettori di prendere decisioni basate sulle migliori prove disponibili.

I documenti di indirizzo del PNLG si differenziano da linee guida in quanto non contengono raccomandazioni graduate sulla forza delle prove, ma suggerimenti per l'attuazione di interventi che debbono essere valutati nel contesto decisionale locale. I documenti di indirizzo vengono prodotti in alternativa alle linee guida quando:

- la base di prove disponibili per raccomandazioni è scarsa;
- la base di prove disponibili per raccomandazioni è di qualità variabile;
- la base di prove disponibili per raccomandazioni è di copertura di limitata;
- vi è notevole incertezza sui criteri applicativi degli interventi.

PNLG 2

L'uso delle carte
di rischio coronarico

DOCUMENTO D'INDIRIZZO

Data di pubblicazione: febbraio 2002
Data di aggiornamento: febbraio 2004

Presentazione

L'identificazione degli individui a rischio coronarico elevato è uno degli obiettivi principali della prevenzione primaria ed è un atto che coinvolge pienamente la professionalità dei medici di medicina generale e degli specialisti. L'individuazione di questi soggetti costituisce una premessa necessaria per l'attivazione di una serie di azioni finalizzate a ridurre i fattori di rischio modificabili, che vanno dal cambiamento dello stile di vita all'intervento farmacologico.

Per identificare gli individui che hanno un'alta probabilità di essere colpiti da malattia coronarica si utilizzano funzioni di rischio derivanti da studi di coorte condotti su gruppi di persone seguite clinicamente nel tempo. L'appropriatezza di uso delle funzioni di rischio dipende dalle caratteristiche della popolazione di provenienza degli individui ai quali si applica la funzione. Occorre tenere in considerazione che condurre gli studi su di una determinata popolazione e applicare le funzioni di rischio a popolazioni con caratteristiche diverse può creare distorsioni nella stima del rischio coronarico.

In questo documento abbiamo confrontato le stime di rischio ricavate da studi internazionali con quelle derivate dai dati dell'Osservatorio epidemiologico cardiovascolare, in uno studio di collaborazione fra Istituto superiore di sanità e l'Associazione nazionale medici cardiologi ospedalieri, Area prevenzione.

Da questo primo confronto risulta che se si fa riferimento a dati internazionali si sovrastima il rischio coronarico della popolazione italiana. Una valutazione più precisa del rischio della nostra popolazione sarà disponibile nel corso del 2002 partendo da dati di studi condotti in Italia dalla metà degli anni ottanta, raccolti nell'ambito del Progetto Cuore – Epidemiologia e prevenzione delle malattie ischemiche del cuore – dell'Istituto superiore di sanità.

In vista di tale evento, i dati del presente lavoro vanno intesi come un'utile premessa alla interpretazione e all'uso critico delle carte di rischio attualmente disponibili.

Il Presidente dell'Istituto superiore di sanità
Enrico Garaci

Il Direttore generale per la valutazione
dei medicinali e la farmacovigilanza
Ministero della salute
Nello Martini

AUTORI

Anna Vittoria Ciardullo, CeVEAS, Modena

Nicola Magrini, CeVEAS, Modena

Massimo Brunetti, CeVEAS, Modena

Simona Giampaoli, Istituto superiore di sanità, Roma

Salvatore Panico, Università Federico II, Napoli

COMITATO DI REDAZIONE

A. Mele, responsabile del progetto, Istituto superiore di sanità, Roma

T. Jefferson, coordinatore del progetto, Istituto superiore di sanità, Roma

E. Bianco, ricercatore, Istituto superiore di sanità, Roma

R. Cirrincione, ricercatore, Istituto superiore di sanità, Roma

L. Saggiocca, ricercatore, AO Santobono Pausilipon, Napoli

A. Liberati, Università di Modena e Reggio Emilia, CeVEAS, Modena

N. Magrini, CeVEAS, Modena

R. Satolli, Zadig, Milano

L. Carra, Zadig, Milano

Indice

Riassunto	pag.	7
Introduzione	»	9
L'identificazione degli individui a rischio coronarico aumentato	»	11
Effetti potenziali dell'applicazione di varie funzioni di rischio alla popolazione italiana: simulazioni	»	18
Le strategie preventive per la riduzione del rischio coronarico	»	25
Colesterolemia e cardiopatia ischemica	»	28
Prevenzione primaria della cardiopatia ischemica basata su interventi per la riduzione della colesterolemia	»	31
Postilla. Scelte lessicali, conflitto di interessi, ringraziamenti	»	41
Appendice 1. Criteri per la diagnosi delle dislipidemie	»	43
Appendice 2. Gli altri fattori di rischio coronarico	»	44
Appendice 3. La banca dati delle linee guida internazionali disponibili sulle dislipidemie	»	49
Bibliografia Documento	»	54
Bibliografia Appendice 2	»	60
Bibliografia Appendice 3	»	63

Riassunto

Il rischio coronarico globale assoluto, in base al quale sono ora rimborsabili gli ipolipemizzanti in prevenzione primaria, indica la probabilità del singolo individuo di essere colpito da malattia coronarica nel decennio successivo, tenendo conto di molteplici fattori metabolici (colesterolemia totale, colesterolemia LDL, colesterolemia HDL, diabete mellito), biologici (pressione arteriosa) o legati allo stile di vita (fumo di sigaretta), che interagiscono con l'età e il sesso di appartenenza.

Il peso dei diversi fattori di rischio si valuta seguendo nel tempo gruppi di individui (studi prospettici di coorte) di cui si conoscono tutte queste caratteristiche. Sulla base dei dati così raccolti si elaborano funzioni, che vengono tradotte in carte del rischio di facile consultazione.

Il riferimento al rischio coronarico globale assoluto, dunque, ha il vantaggio di rispettare l'eziologia multifattoriale della malattia cardiovascolare e di offrire diverse scelte di trattamento secondo il profilo individuale, facilitando anche l'adeguamento alle possibili preferenze del paziente.

Il plauso per questo passo avanti concettuale è tuttavia mitigato dal fatto che l'appropriatezza dell'uso delle carte di rischio dipende dalle caratteristiche della popolazione cui si applicano.

Il peso eziologico dei fattori di rischio (vale a dire i coefficienti delle funzioni di rischio) risulta infatti diverso nei diversi contesti geografici, culturali e forse genetici; per esempio, avere 230 mg/dl di colesterolo totale in Italia comporta un rischio inferiore di eventi coronarici rispetto a paesi ad alto rischio come gli Stati Uniti, i paesi scandinavi, la Scozia o l'Inghilterra. Ciò significa che un italiano ha, a parità di livelli di colesterolo, una minore probabilità di avere un infarto rispetto a un nordeuropeo o un nordamericano.

Le attuali linee guida europee utilizzano una carta di rischio, ricavata dallo studio americano di Framingham, che è ragionevolmente applicabile anche alle popolazioni nordeuropee ma più difficilmente a quelle dell'area mediterranea. Se applicato a queste ultime, infatti, tende a sovrastimare notevolmente il rischio.

In Europa è disponibile un'altra funzione di rischio, derivata dallo studio PROCAM condotto in Germania (area di Münster), che include, oltre alle variabili utilizzate nel Framingham, anche la familiarità, la trigliceridemia e il colesterolo LDL. Per questa funzione sono utilizzabili carte del rischio, o un calcolatore per stimare il rischio (<http://www.chd-taskforce.com/>), che producono stime del rischio coronarico sensibilmente più basse rispetto a quelle ottenute con le carte di Framingham.

Utilizzando i dati dell'Osservatorio epidemiologico cardiovascolare (OEC) sono state effettuate alcune simulazioni e sono state confrontate le stime di rischio ricavate dalle funzioni degli studi Framingham, PROCAM e Seven Countries Italia. I dati utilizzati

per le simulazioni sono tratti dallo studio denominato «Progetto Cuore – epidemiologia e prevenzione delle malattie ischemiche del cuore», progetto 1% del Fondo sanitario nazionale realizzato dall'Istituto superiore di sanità e dall'Area prevenzione dell'Associazione nazionale medici cardiologi ospedalieri – ANMCO. I risultati di queste simulazioni mostrano una valutazione del rischio coronarico più elevata sia con la funzione di Framingham originale, sia con la funzione di Framingham modificata OEC, sia con la funzione di PROCAM (anche se molto minore) rispetto allo studio italiano.

La carta del rischio italiana derivata dai dati di follow up del Progetto Cuore sarà basata, per entrambi i sessi, su una funzione di rischio applicabile alla popolazione italiana. La pubblicazione delle carte di rischio italiane per identificare gli individui ad aumentato rischio cardiovascolare in prevenzione primaria è prevista nel corso del 2002.

Introduzione

La recente revisione della nota CUF n.13 e n.14 ha introdotto come criterio per la rimborsabilità dei farmaci ipolipidemizzanti, nella prevenzione primaria della cardiopatia ischemica, l'identificazione degli individui ad aumentato rischio attraverso la valutazione del rischio globale assoluto.

L'atteggiamento dei medici nella valutazione clinica dell'individuo a rischio coronarico aumentato viene profondamente modificato dall'introduzione di questa procedura che comporta l'utilizzo di dati quantitativi per la stima della probabilità di ogni singolo individuo di ammalarsi di cardiopatia ischemica nel corso del tempo successivo all'osservazione.

Le carte del rischio coronarico proposte per la valutazione sono derivate da indagini epidemiologiche condotte in una popolazione nordamericana e, sebbene si tratti di studi di assoluta affidabilità, si fondano su informazioni e dati non direttamente valutati sulla popolazione italiana. Anche se queste carte del rischio coronarico sono state adottate da altri paesi europei, appare necessario poter contare su uno strumento di valutazione che rappresenti nel suo insieme la popolazione italiana. Una carta italiana del rischio cardiovascolare per l'uso in prevenzione primaria sarà disponibile nel corso del 2002, come prodotto del Progetto Cuore – epidemiologia e prevenzione delle malattie ischemiche del cuore, progetto 1% del Fondo sanitario nazionale, coordinato dall'Istituto superiore di sanità.

Nel frattempo appare rilevante esaminare, insieme ai vantaggi, anche le limitazioni e i possibili svantaggi dell'uso delle carte del rischio coronarico attualmente disponibili. Un approccio critico ulteriormente rinsaldato dalle recenti vicende legate all'uso della cerivastatina (uno dei farmaci inclusi, prima del ritiro dal commercio, nella nuova nota 13 della CUF), che impongono un'attenta valutazione del rapporto rischi-benefici, soprattutto quando l'intervento farmacologico si rende disponibile prima che si verificino eventi sintomatici e verosimilmente in un quadro di politerapia, occasionale e cronica.

L'uso di carte del rischio coronarico è adottato nei paesi europei ed in altri paesi extra-Europei economicamente privilegiati come l'Australia e la Nuova Zelanda. Un passo indietro rispetto a questa direzione è stato recentemente compiuto dai National Institutes of Health (NIH) statunitensi nella redazione dell'Adult Treatment Panel III, dove viene posta maggiore enfasi sui livelli di colesterolemia piuttosto che sul rischio globale assoluto per decidere un trattamento farmacologico in prevenzione primaria. Un atteggiamento che non è condiviso dalla maggior parte degli organismi nazionali non statunitensi nel campo della prevenzione cardiovascolare.

La carta italiana del rischio cardiovascolare da applicare in prevenzione primaria della cardiopatia ischemica completerà il quadro italiano che già vede disponibile una carta

di rischio coronarico per la prevenzione secondaria, definita grazie all'esperienza dello studio GISSI.

La carta, o meglio ancora, le carte del rischio cardiovascolare saranno disponibili per l'Italia, per entrambi i sessi, a partire da dati italiani e soprattutto da una funzione di rischio derivata da dati italiani, nel corso del 2002. In vista di tale data, i dati del presente lavoro vanno intesi come una utile premessa alla interpretazione delle carte del rischio italiane e come stimolo all'uso critico delle carte di Framingham attualmente disponibili.

L'identificazione degli individui a rischio coronarico aumentato

Filosofia, vantaggi e limiti dell'uso del rischio globale assoluto

L'identificazione degli individui a rischio cardiovascolare aumentato, potenziali oggetto di trattamento più intensivo per la prevenzione degli eventi cardiovascolari, ha conosciuto solo recentemente l'evoluzione metodologica inerente l'introduzione del concetto di rischio globale assoluto (RGA).

Alla fine degli anni ottanta le linee guida sulla prevenzione della malattia cardiovascolare si fondavano sul trattamento di singoli fattori di rischio; a rischio aumentato erano considerati, per esempio, gli individui con valori elevati di pressione arteriosa e di colesterolemia; una posizione resa possibile dall'evidenza derivata dagli studi di coorte e consolidata dai risultati dei trial clinici.¹⁻³

L'evoluzione ha comportato l'attenzione al valore assoluto di rischio cardiovascolare, indicatore dell'incidenza della malattia in determinate categorie di individui, prevedibile sulla base dei livelli noti dei principali fattori di rischio. Viene così abbandonata l'idea di fondare l'identificazione degli individui a rischio solamente sulla base del rischio relativo di determinate categorie di livello del singolo fattore. Il rischio globale non è la semplice somma dei vari fattori di rischio.

SCENARIO CLINICO

Un uomo di 53 anni in buona salute, non fumatore che avesse soltanto valori di colesterolemia di 290 mg/dl potrebbe per esempio avere una probabilità (secondo la funzione di Framingham) di avere un evento cardiovascolare 10-20% a 5 o 10 anni; se avesse soltanto valori di pressione arteriosa di 170/100 millimetri di mercurio sarebbe iperteso e avrebbe un rischio del 10-20%. Ma se presentasse questi stessi valori di colesterolemia e di pressione arteriosa insieme, il rischio cardiovascolare di questa persona passerebbe a un rischio compreso tra il 20% e il 40%, perché i diversi fattori si potenziano tra loro in modo reciproco.

L'uso dell'RGA rispetta l'eziologia multifattoriale della malattia cardiovascolare, perchè viene stimato per ogni individuo osservato a partire dai principali fattori di rischio presenti. Inoltre, offre opzioni multiple al trattamento degli individui a rischio aumentato: la modificazione di ciascuno dei singoli fattori può infatti influenzare in maniera chiaramente prevedibile il rischio assoluto. Questa possibilità facilita il rispetto delle possibili preferenze del paziente, meglio ancora del cittadino/utente, considerando le caratteristiche di asintomaticità clinica della gran parte delle condizioni di rischio identificate.

SCENARIO CLINICO

Un uomo di 60 anni, fumatore, con colesterolemia di 225 mg/dl, HDL di 45 mg/dl, pressione arteriosa sistolica di 134 mmHg, ha una probabilità (secondo la funzione di Framingham) di sviluppare una malattia cardiovascolare nei successivi 10 anni del 21%. Se questa persona fosse trattata con statine e ottenesse una riduzione della colesterolemia totale a 184mg/dl, il suo rischio sarebbe del 15%. Se le venisse indicato di non fumare, e questa indicazione fosse seguita, il suo rischio assoluto diventerebbe del 10%. Con le carte del rischio si è, quindi, in grado di prevedere quale vantaggio comporti l'una o l'altra opzione disponibile (e di informare la persona).

Tra gli altri vantaggi nell'uso dell'RGA vale la pena segnalarne la convenienza nel caso in cui la scelta di trattamento cada su un farmaco, con la possibilità di identificare una misura riconosciuta di beneficio del trattamento (il numero di individui da trattare per ottenere un successo – NNT), o di valutare il rapporto costo/efficacia.⁴⁻⁶ Infine, il medico può riconoscere l'utilità dell'RGA in quanto può trovare analogia tra la sua valutazione clinica sintetica e la valutazione fatta attraverso questo metodo. In effetti, la valutazione del rischio mediante l'RGA rende più accurata la valutazione del medico.⁷

Per definire le carte del rischio si utilizzano funzioni di rischio che derivano dall'analisi multivariata di studi di coorte, vale a dire dall'analisi di fattori eziologici di eventi cardiovascolari che si verificano nel contesto di un gruppo di individui seguiti nel tempo. Nel caso delle malattie cardiovascolari praticamente la totalità degli studi longitudinali rinvenibili in letteratura identifica alcuni fattori che hanno coerentemente un peso significativo nelle analisi di popolazione.⁴ Tra questi i fattori metabolici (la colesterolemia totale, la colesterolemia-LDL, la colesterolemia-HDL, il diabete mellito), biologici (la pressione arteriosa), o legati allo stile di vita (il fumo di sigarette), oltre all'età e al sesso di appartenenza. Naturalmente anche altri fattori sono stati spesso rinvenuti come importanti nel definire il rischio cardiovascolare, anche se il loro peso individuale viene utilizzato nelle funzioni di rischio meno frequentemente (tra questi la familiarità per eventi precoci e la trigliceridemia), o praticamente mai (le abitudini alimentari, l'indice di massa corporea, la sedentarietà, la fibrinogenemia). Tuttavia, ragioni di ordine metodologico (l'interazione tra i vari fattori associati al rischio cardiovascolare) e pratico (i dati ottenuti da osservazioni prolungate nel tempo) hanno reso le funzioni con i fattori «classici» le più utilizzate per l'identificazione dell'RGA individuale.

Affidabilità delle funzioni di rischio

L'affidabilità dell'uso di funzioni di rischio cardiovascolare nel definire gli individui a rischio aumentato, che siano oggetto di «trattamento preventivo» più intensivo (anche utilizzando farmaci), necessita una attenta valutazione per vari motivi.

L'appropriatezza di uso delle funzioni di rischio dipende dalle caratteristiche del rischio proprio della popolazione da cui derivano gli individui ai quali viene applicata la funzione.

La funzione di rischio è caratterizzata da una notazione matematica che include tre elementi:

- valori di popolazione dei fattori di rischio (per esempio la media dei valori di colesterolemia della popolazione),
- coefficienti (fattori moltiplicativi) che attribuiscono un «peso» eziologico ad ogni singolo fattore,
- la probabilità di ammalarsi (o meglio, di sopravvivere senza la malattia) da parte della popolazione stessa.

Medie, distribuzioni e prevalenze dei fattori di rischio cambiano da popolazione a popolazione, in particolare se si confrontano popolazioni che vivono culture molto diverse tra loro (per esempio, paesi nordamericani e paesi mediterranei). Le misure di «posizione» (come per esempio la media) della popolazione nella distribuzione dei singoli fattori di rischio condizionano, dunque, l'applicabilità di una certa funzione di rischio. I coefficienti presenti in una determinata funzione di rischio identificano il peso di quei fattori nella popolazione data. Nonostante la coerenza di quanto si trova in letteratura sui fattori di rischio cardiovascolare «classici», in realtà il loro peso eziologico (vale a dire i coefficienti delle funzioni di rischio) risulta diverso da popolazione a popolazione. La popolazione italiana non sfugge a questo problema se una qualsiasi funzione proveniente da popolazioni nordamericane o nordeuropee viene applicata per determinare il rischio cardiovascolare individuale.⁸

SCENARIO CLINICO

A parità di altri fattori di rischio, una colesterolemia di 230 mg/dl in un uomo di mezza età abitante l'area mediterranea dell'Italia ha un «peso» eziologico sul suo rischio cardiovascolare diverso da quello che lo stesso valore di colesterolemia ha in uno scozzese; comporta, cioè, una *minore* probabilità di avere un infarto e/o una *maggiore* aspettativa di vita.

È un dato di fatto che le popolazioni hanno probabilità differenti di ammalarsi della stessa malattia (nel nostro caso della malattia cardiovascolare) e quindi la sopravvivenza senza la malattia è diversa da popolazione a popolazione. L'uso di una funzione che contiene la sopravvivenza di una data popolazione in un'altra popolazione con differente sopravvivenza non può che essere poco accurato. Questo problema non si pone solamente nel confronto tra popolazioni ma anche nel confronto tra coorti generazionali diverse. Il trend di diminuzione della frequenza di malattia cardiovascolare nei paesi economicamente privilegiati, che dura da oltre 20 anni, pone problemi di uso di funzioni ricavate dall'analisi di coorti la cui probabilità di sopravvivere senza la malattia

può essere stata anche molto diversa da quella delle coorti generazionali successive. Attualmente, funzioni di rischio generalizzabili alla popolazione italiana non sono disponibili; per questa ragione la CUF ha suggerito di utilizzare le carte di rischio europee. Questa mancanza rende inevitabile confrontarsi con i problemi derivanti dalla struttura matematica della funzione di rischio. La loro dimensione può essere anche molto rilevante in termini di deviazione dall'accuratezza desiderata, sia che si tratti di sopravvalutazione che di sottovalutazione del rischio individuale.

L'eventuale **sopravalutazione** della condizione di rischio individuale ha costi umani (ansia da inutile medicalizzazione) e sociali (alterazione delle relazioni interpersonali dovuti alla medicalizzazione, sprechi di risorse finanziarie). Vista la grande prevalenza di individui ad aumentato rischio potenzialmente identificabili nella popolazione, si ipotizza che tali costi siano notevoli.

L'eventuale **sottovalutazione** della condizione di rischio individuale produce diseguità di accesso a misure preventive nella popolazione; individui identificati fuori della categoria di rischio aumentato, da trattare intensivamente, finiscono con il mancato accesso non solo all'indicazione al trattamento, e non vengono trattati o sono costretti a pagarsi il farmaco. Nel corso del 2002 dovrebbe essere finalmente disponibile per l'Italia una funzione di rischio, derivata da osservazioni italiane, «attuale» in termini di età generazionale della popolazione in studio, includente tutte le fasce della popolazione (per esempio donne e uomini, giovani ed anziani, istruiti e poco istruiti, eccetera.) e comprensiva delle diverse componenti geografiche del nostro paese, caratterizzato da comportamenti, stile di vita e culture, e conseguentemente livelli di rischio anche profondamente diversi tra di loro.

Applicazione delle funzioni di rischio

La funzione di rischio che viene applicata con maggiore frequenza per le popolazioni nordamericane e per le popolazioni europee è quella dello studio Framingham.^{4,9,10} I vantaggi legati all'uso della funzione Framingham sono dovuti alla stabilità di questa funzione e alla durata del tempo di follow up per cui sono disponibili i dati. Inoltre, la disponibilità di dati riguardanti entrambi i sessi e l'utilizzo di variabili di facile misurabilità, in grado di spiegare gran parte del rischio cardiovascolare, sono di grande aiuto per l'identificazione degli individui a rischio, anche in condizioni di primo livello come è quella del medico di famiglia. Le carte del rischio coronarico proposte in Europa, nel nordamerica e nel continente australiano sono basate essenzialmente sulla funzione di rischio ottenuta nello studio Framingham.¹¹⁻¹⁴ La funzione di rischio del Framingham che abitualmente viene utilizzata nelle carte di rischio contiene le seguenti variabili: l'età, il sesso, la pressione arteriosa sistolica, la colesterolemia totale, la colesterolemia-HDL, il fumo di sigarette e il diabete (presenza/assenza). Le raccomandazioni congiunte¹¹ delle principali

società scientifiche europee (European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society, European Society of Hypertension, International Society of Behavioral Medicine, European Society of General Practice/Family Medicine ed European Heart Network), che hanno ispirato anche le raccomandazioni italiane (vedi le recenti note CUF 2001) e la traduzione italiana delle carte di rischio, fanno riferimento pratico all'utilizzo di questa funzione di rischio del Framingham. La carta europea di rischio è stata ulteriormente semplificata perché è stata costruita senza la variabile colesterolemia-HDL, tenuta fissa ai valori di 39 mg/dl per gli uomini e di 43 mg/dl per le donne.

Limiti alla trasferibilità della funzione Framingham in Italia

Si è molto discusso dell'applicabilità di questa funzione a popolazioni diverse da quella da cui essa è derivata.¹⁵⁻¹⁸

I lavori comparativi hanno dimostrato che la funzione Framingham è ragionevolmente applicabile nelle popolazioni nordeuropee¹⁹⁻²¹ mentre lo è più difficilmente in quelle dell'area sudeuropea.²²⁻²³ Ciò non significa che nelle popolazioni nordeuropee non ci siano problemi di applicabilità e questo argomento rimane comunque aperto nella letteratura.¹⁸ In generale si può sostenere che la funzione Framingham tende a sovrastimare il rischio nelle popolazioni sudeuropee, e probabilmente ha effetti complessi di sopravvalutazione e sottovalutazione a seconda della categoria di rischio analizzata.

L'International Task Force on Coronary Heart Disease Prevention ha proposto un'altra funzione di rischio, derivata dallo studio **PROCAM** condotto in Germania.²⁴ In questa funzione, oltre alle variabili di Framingham, è stato possibile utilizzare altri due importanti fattori di rischio: la familiarità per evento coronarico precoce (sotto i 60 anni) e un'altra variabile metabolica, i trigliceridi ematici. Inoltre, la colesterolemia totale è stata sostituita dalla colesterolemia-LDL.

È disponibile anche una funzione di rischio italiano che deriva dall'analisi della coorte italiana del **Seven Countries Study**.⁸ Questa funzione deriva dall'analisi di coorte di gruppi di uomini abitanti nei comuni di Montegiorgio (AN) e Crevalcore (BO) visitati agli inizi degli anni sessanta. E', dunque, rappresentativa di una popolazione rurale di sesso maschile in cui le coorti età-specifiche sono relative a generazioni oggi molto anziane; caratteristiche che la rendono poco affidabile nel definire il rischio cardiovascolare dell'attuale popolazione adulta italiana nei due sessi. Tuttavia, è indicativa di quanto diversa (più bassa) sia stata la probabilità di ammalarsi di malattia cardiovascolare nelle nostre popolazioni rispetto alle altre nordeuropee o nordamericane, di come questa probabilità si sia modificata nel tempo, e di come il peso dei singoli fattori di rischio sia

diverso nelle varie popolazioni osservate. Anche per questa funzione sono disponibili lavori di comparazione con altre funzioni e di confronto sul peso di singoli fattori di rischio in diverse popolazioni,^{22,25} che confermano le difficoltà nel trasferire funzioni da una popolazione all'altra.

Le categorie a rischio identificate dall'RGA: vantaggi e limiti

Le funzioni di rischio rendono possibile l'individuazione della probabilità di ammalarsi in un determinato periodo di tempo. Vale la pena ricordare che per quanto siano stati condotti con alti livelli di qualità gli studi cui si fa riferimento per le funzioni di rischio danno ancora una bassa affidabilità in termini di precisione delle stime, per via del numero ancora «piccolo» dei casi analizzati. Questo fatto potrebbe rendere meno accurata l'identificazione degli individui ad aumentato rischio, in particolare in quelle condizioni in cui si è vicino ai valori-soglia previsti, che identificano categorie più «rare» nella popolazione in toto.

Il valore-soglia utilizzato nelle linee-guida europee ed americane è la probabilità di ammalarsi nel corso dei successivi 10 anni uguale o superiore al 20%. Le carte del rischio neozelandesi pongono il termine temporale a 5 anni e suggeriscono un valore-soglia per la probabilità di rischio «alto» già al 15%, mentre per gli inglesi (NHS) il rischio è alto al 30%.

La scelta del valore-soglia del 20% è evidentemente arbitraria, ma probabilmente riconosce la sua origine nelle valutazioni dei risultati dei trials sulle statine. L'efficienza conveniente in termini di rischio-beneficio appare essere garantita quando il rischio assoluto non è al di sotto dell'1,5% annuo.²⁶⁻²⁸ Il limite del 20% in 10 anni appare dunque segnare il passaggio ad una categoria di rischio conveniente (*cost-effective*).

Va comunque sottolineato che esistono posizioni più conservative che identificano nella probabilità di ammalarsi nei successivi 10 anni uguale o maggiore del 30% il valore-soglia più conveniente. A parte l'evidente riduzione del numero di persone potenzialmente suscettibili di un trattamento più intensivo, con conseguente riduzione dei costi, una tale posizione è giustificata dal fatto che si potrebbe rendere meno onerosa la procedura di identificazione degli individui ad aumentato rischio. Per esempio, nella popolazione inglese, è stato stimato che misurare la colesterolemia a coloro che sono oltre il 15% del rischio di ammalarsi in 10 anni (rischio calcolato utilizzando il valore medio di colesterolemia della popolazione generale senza dosare la colesterolemia dell'individuo) identifica tutti coloro che sono a rischio superiore al 30% di ammalarsi nei successivi 10 anni. Il risultato, essenzialmente, è l'abolizione dello screening ematologico a tutti gli individui adulti (oltre i 40 anni), con riduzione dei costi e ottimizzazione della speditezza nella definizione del RGA nella pratica clinica comune.²⁹

L'uso dell'RGa per decidere uno specifico intervento farmacologico in prevenzione primaria cardiovascolare è stato criticato da alcuni autori perché considerato meno conveniente dell'uso di criteri ispirati all'identificazione del rischio associato a un singolo fattore che sia particolarmente caratterizzante il rischio di un dato individuo.¹⁹ In pratica viene suggerito un approccio fondato sulla modificazione del rischio relativo associato a uno specifico fattore di rischio. Questa posizione si fonda essenzialmente sui dati derivati da osservazioni su fasce giovani di popolazione e, soprattutto, sul potenziale di riduzione del rischio cardiovascolare, stimata da trial «intensivi», non necessariamente riproducibili nella corrente pratica clinica.

L'evidenza che deriva dagli studi clinici sui singoli fattori (come la colesterolemia o la pressione arteriosa) suggerisce che il beneficio del trattamento è direttamente proporzionale al rischio individuale valutato prima del trattamento e questo, di conseguenza, renderebbe elevata l'efficacia e l'efficienza nell'uso dell'RGa.^{2,13,31-33} Inoltre, il valore predittivo del modello RGA appare migliore di quello misurabile per qualsiasi singolo fattore.

Dunque l'uso di carte derivate dalle funzioni di rischio verosimilmente rende più efficiente l'identificazione degli individui a rischio cardiovascolare aumentato.⁷

Infine, utilizzare un'unica valutazione del rischio attraverso l'RGa per decidere trattamenti farmacologici in prevenzione primaria cardiovascolare (rischio colesterolo, rischio pressione arteriosa, rischio trombotico) appare pragmaticamente giustificato per la facilità di uso comparativo nella pratica clinica comune.²⁹

Vantaggi dell'uso del Rischio Globale Assoluto

- Rispetta l'eziologia multifattoriale della malattia cardiovascolare
- Consente un giudizio unico nella scelta di trattamenti differenti, in alternativa o multipli (ipocolesterolemizzanti, antipertensivi, aspirina)
- E' più «comprensibile» dal medico e dal paziente
- Offre alternative di intervento rispettando le preferenze del paziente/cittadino
- E' comparabile con la valutazione clinica del medico aumentandone l'efficienza
- E' più esplicito nell'equilibrio tra efficacia/sicurezza/costi

Effetti potenziali dell'applicazione di varie funzioni di rischio alla popolazione italiana: simulazioni

In assenza di una funzione di rischio italiana, per valutare l'effetto che l'applicazione di differenti funzioni di rischio può determinare nella popolazione italiana in termini di identificazione degli individui a rischio cardiovascolare aumentato, ne è stata simulata l'applicazione ai soggetti arruolati ed esaminati in una indagine trasversale iniziata nel 1998 nell'ambito dell'Osservatorio epidemiologico cardiovascolare, studio di collaborazione fra l'Istituto superiore di sanità e l'Associazione nazionale medici cardiologi ospedalieri, ANMCO, Area prevenzione.³⁴ Questo *dataset*, che comprende l'informazione sui fattori di rischio utilizzati nelle varie funzioni di rischio disponibili per la simulazione è incluso nell'attività valutativa del Progetto Cuore - epidemiologia e prevenzione delle malattie ischemiche del cuore, progetto 1% del Fondo sanitario nazionale.³⁵⁻³⁸

Nel campione dell'Osservatorio epidemiologico cardiovascolare (OEC) sono disponibili, tra l'altro, le variabili che sono presenti nelle funzioni di rischio derivate dal Framingham, dal PROCAM e dal Seven Countries Study Italia.

	FRAMINGHAM Framingham USA	PROCAM Münster Germania	SCS Italia Montegiorgio (AN) Crevalcore (BO)
Uomini	2.489	4.407	1.712
Donne	2.856	-	-
Età (anni)	30-74	40-65	40-59
Arruolamento	1971-1974	1979	1960
follow up	12 anni	10 anni	25 anni
Esiti	eventi coronarici fatali e non-fatali	infarto miocardico fatale e non fatale	eventi coronarici fatali e non-fatali

Tabella 1. Caratteristiche degli studi da cui sono ricavate le funzioni di rischio applicate nella simulazione.

È stato così possibile calcolare i rischi individuali di tutti i soggetti del campione, utilizzando:

- **le variabili della funzione Framingham:** età, sesso, pressione arteriosa sistolica, colesterolemia totale, colesterolemia-HDL, fumo di sigarette e (presenza/assenza di) diabete;
- è stato anche calcolato il rischio dei singoli individui attraverso una **modifica della funzione Framingham da parte dell'OEC**, sostituendo le medie originali delle variabili utilizzate con le medie calcolate nel campione di popolazione OEC; tentativo effettuato ipotizzando che i coefficienti di rischio Framingham siano analoghi a quel-

li derivabili da una popolazione con le medie delle variabili identiche a quelle della popolazione OEC, e con la stessa probabilità di sopravvivere alla malattia cardiovascolare. Quest'ultima simulazione è stata applicata con l'intento di «smascherare» i limiti di applicazione di una funzione di rischio a una popolazione diversa da quella dalla quale la funzione sia derivata;

- **le variabili della funzione PROCAM:** età, pressione arteriosa sistolica, colesterolemia-HDL, fumo di sigarette, (presenza/assenza di) diabete, trigliceridi, e familiarità per evento coronarico precoce (sotto i 60 anni), con la sostituzione della colesterolemia totale con la colesterolemia-LDL;
- **le variabili della funzione Seven Countries Study Italia (SCS):** età, pressione arteriosa sistolica, numero di sigarette fumate e colesterolemia totale.

Una volta calcolato il rischio individuale per tutti i soggetti partecipanti all'indagine, è stata calcolata la prevalenza di questi individui in varie categorie di rischio, sia in termini percentuali che in termini numerici, immaginando i dati applicabili a tutta la popolazione italiana.

La prevalenza degli individui suscettibili di trattamento intensivo, cioè con farmaci per la colesterolemia e per la pressione arteriosa, secondo le linee guida europee,¹¹ è stato calcolata per le varie classi di età.

E' stato calcolato il differente impatto, in termini di dimensione numerica, che comporta l'identificazione degli individui a rischio e di quelli suscettibili di trattamento farmacologico per i lipidi ematici e per la pressione arteriosa per quella parte della popolazione dove è più accettabile la comparazione tra le varie funzioni di rischio applicate, cioè gli uomini tra i 45 ed i 64 anni.

Stima del numero di individui nelle varie categorie di rischio cardiovascolare secondo le diverse funzioni applicate

In questo rapporto sono presentati i risultati delle simulazioni citate in precedenza. Si è ipotizzato che il campione OEC rappresenti la popolazione italiana in toto sia per distribuzione dei fattori di rischio sia per probabilità di ammalarsi. A esso sono state applicate le funzioni di rischio derivate dal Framingham (quella originale e quella modificata OEC con le medie italiane), dal PROCAM e dalla componente italiana del Seven Countries Study.^{10,22,24} Prima di commentare i dati riportati vale la pena fare alcune ulteriori considerazioni preliminari, che completino quanto già commentato in precedenza.

Il RGA, espresso come probabilità di incorrere in eventi cardiovascolari nel tempo, può essere riferito ai vari tipi di eventi. Gli standard adottati in Europa e negli USA fanno riferimento al rischio per evento cardiaco ischemico fatale e non fatale, includendo in questa stima anche gli eventi cardiovascolari.^{9,29,39-41} In effetti la differenza tra l'uso del rischio

coronarico e quello in cui si mettono insieme il rischio coronarico ed il rischio per ictus è quantitativamente poco rilevante; la correlazione tra le due equazioni separate è accettabile ($r=0,64$),^{9,29} mentre è molto buona quella tra predizione del rischio coronarico e rischio cardiovascolare (coronarico più ictus) ($r=0,96$).⁹ Anche tutte le altre funzioni utilizzate si riferiscono al rischio coronarico, che per estensione viene definito rischio cardiovascolare. Si ricorda che per l'ictus cerebrale, in popolazioni diverse da quelle da cui deriva la funzione Framingham, potrebbero rendersi necessarie procedure diverse, anche se non drammaticamente, di identificazione degli individui ad aumentato rischio.

La funzione Framingham appare più accurata nelle popolazioni più anziane di età che in quelle giovani e quando vengono utilizzate insieme le variabili colesterolemia totale e colesterolemia-HDL.^{7,29} L'analisi valutativa dell'implementazione di linee-guida per l'identificazione del RGA basata sul modello di Framingham indica che nelle popolazioni nord-americane questo modello identifica correttamente l'85% degli individui che sviluppano cardiopatia ischemica, con una proporzione di falsi positivi del 30%.^{7,29}

Le funzioni di rischio PROCAM e Seven Countries Study Italia sono derivate da studi su uomini, ed appaiono quindi meno affidabili quando applicate a popolazioni femminili. E' questa la ragione per cui ne abbiamo evitato la applicazione nella popolazione femminile in queste simulazioni. La funzione Seven Countries Study si riferisce ad un range di età ristretto (40-59 anni) e deriva dall'osservazione di coorti generazionali che avevano quell'età negli anni sessanta. La popolazione da cui deriva la funzione del PROCAM appare per distribuzione dei fattori di rischio e per incidenza di eventi cardiovascolari osservata molto più vicina alla popolazione italiana di quella del Framingham. In particolare la somiglianza è rinvenibile nel confronto con le popolazioni del Nord Italia.

Un altro aspetto da considerare è dovuto al fatto che le funzioni analizzate utilizzano un numero diverso di fattori di rischio. È verosimile che l'uso di più fattori di rischio migliori l'efficienza dell'identificazione degli individui a rischio aumentato. In questo contesto il PROCAM sembra fornire le maggiori garanzie, almeno per quello che riguarda la popolazione di sesso maschile tra i 40 e i 65 anni. La funzione del Seven Countries Study è la più semplificata, basandosi soltanto su 4 fattori di rischio. Le funzioni utilizzate si riferiscono alla probabilità a 10 anni di sviluppare cardiopatia ischemica.

I risultati delle simulazioni

Nella prima tabella (tabella 2) è riportata la prevalenza degli individui a rischio cardiovascolare aumentato (>20% nei successivi 10 anni) e della condizione di rischio aumen-

tato combinata con ipercolesterolemia e ipertensione stimate secondo le diverse funzioni di rischio, nella popolazione maschile italiana. Il dato coerente nelle diverse fasce di età è la differenza di prevalenza tra le varie funzioni secondo un gradiente che vede l'applicazione della funzione Framingham originale fare le stime più alte seguita dalla funzione Framingham modificata, dal PROCAM e dal Seven Countries Study Italia. Per la fascia di età 65-74 anni non è stata fatta la stima secondo la funzione PROCAM perché considerata troppo lontana dal *range* di età per cui essa è disponibile (40-65 anni). Lo stesso vale per il *range* del Seven Countries Study Italia (40-59 anni).

UOMINI %		Framingham originale			Framingham modificato OEC			PROCAM (Munster - D)			Seven Countries Study Italia		
		A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Classi di età	Popolazione 1997												
35-44	4.058.040	1,7	1,7	1,0	0,5	0,5	0,4	0,1	0,1	0,1	nc	nc	nc
45-54	3.678.838	11,1	10,4	5,1	5,7	5,5	3,2	2,2	2,2	0,8	0,7	0,7	0,7
55-64	3.303.102	32,9	27,8	11,1	21,9	19,0	7,5	14,8	13,0	5,4	3,0	2,8	1,8
65-74	2.567.484	64,9	53,0	20,3	51,6	43,6	17,1	nc	nc	nc	nc	nc	nc

Legenda:
A = Rischio Cardiovascolare $\geq 20\%$
B = Rischio Cardiovascolare $\geq 20\%$ + Colesterolemia ≥ 190 mg/dL
C = Rischio Cardiovascolare $\geq 20\%$ + PAS ≥ 140 mmHg o PAD ≥ 90 mmHg
nc = non calcolato
OEC = Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare

Tabella 2. Simulazioni utilizzando Framingham, PROCAM e Seven Countries Italia: prevalenza degli individui a rischio cardiovascolare aumentato in 10 anni $\geq 20\%$ e rischio $\geq 20\%$ combinato con ipercolesterolemia e ipertensione stimata (uomini per fasce di età) (Fonte: ref. 34)

Appare evidente la differenza tra l'applicazione della funzione originale del Framingham e la funzione modificata. Esercizio che smaschera la presunta applicabilità della funzione Framingham in una popolazione con differente distribuzione dei fattori di rischio e delle loro medie di popolazione.

Nella seconda tabella (tabella 3) è stimato il numero di individui di sesso maschile che nella popolazione italiana nelle varie fasce di età verrebbero identificati a rischio cardiovascolare aumentato e conseguentemente suscettibili a un trattamento farmacologico per la colesterolemia e per la pressione arteriosa secondo le linee guida europee. Valgono anche qua le stesse considerazioni riportate nel commento alle tabelle di prevalenza.

Popolazione 1997		Framingham originale	Framingham 1 (OEC)	PROCAM (Münster – D)	Seven Country Study Italia
Classi di età	Rischio				
35 - 44 anni	A	69.873	22.179	5.587	0
35 - 44 anni	B	69.873	22.179	5.587	0
35 - 44 anni	C	40.427	16.712	5.587	0
45 - 54 anni	A	407.152	208.460	81.725	25.742
45 - 54 anni	B	381.965	203.569	81.725	25.742
45 - 54 anni	C	186.815	116.863	30.486	25.742
55 - 64 anni	A	1.086.853	724.622	487.623	98.177
55 - 64 anni	B	918.377	626.367	428.203	93.363
55 - 64 anni	C	365.562	248.596	179.176	58.782

Legenda:
A = Rischio Cardiovascolare $\geq 20\%$
B = Rischio Cardiovascolare $\geq 20\%$ + Colesterolemia ≥ 190 mg/dL
C = Rischio Cardiovascolare $\geq 20\%$ + PAS ≥ 140 mmHg o PAD ≥ 90 mmHg

Tabella 3. Simulazioni utilizzando Framingham, PROCAM e Seven Countries Italia: numero di individui di sesso maschile a rischio cardiovascolare aumentato in 10 anni (Fonte: ref. 34)

Nella ultima tabella (tabella 4) è stimato il numero di individui di sesso maschile, nella fascia di età tra 45 e 64 anni, che nella popolazione italiana verrebbero identificati a rischio cardiovascolare aumentato e conseguentemente suscettibili a un trattamento farmacologico per la colesterolemia e per la pressione arteriosa secondo le linee guida europee. Anche in questo caso la minore durata del follow up della funzione PROCAM non giustifica la differenza con le due funzioni Framingham applicate. Il risultato esprime la dimensione reale, in termini numerici, della inaccuratezza nell'applicazione di funzioni derivate da altre popolazioni e costituisce un elemento di riflessione in relazione sia a

Fascia di età 45-64 anni (7.031.673 popolazione)	Framingham originale	Framingham Modificato OEC	PROCAM	SCS Italia
Livelli di rischio				
A $\geq 20\%$	1.494.005	933.081	569.347	123.919
B $\geq 20\%$ + colesterolemia ≥ 190 mg/dL	1.300.342	829.923	509.927	119.105
C $\geq 20\%$ + PAS > 140 mmHg o PAD ≥ 90 mmHg	492.377	365.460	209.663	84.524

Legenda:
A = numero di individui a rischio coronarico $\geq 20\%$ in 10 anni
B = sottogruppo di individui a rischio coronarico $\geq 20\%$ in 10 anni e ipercolesterolemici
C = sottogruppo di individui a rischio coronarico $\geq 20\%$ in 10 anni e ipertesi

Tabella 4. Simulazioni utilizzando Framingham, PROCAM e Seven Countries Italia: numero di individui di sesso maschile identificabili nella popolazione italiana ad alto rischio cardiovascolare ($\geq 20\%$ in 10 anni), e suscettibili al trattamento per colesterolemia e pressione arteriosa secondo le linee guida europee (Fonte: ref. 34)

problemi di ordine umano sia a problemi di ordine economico. Inoltre, aumenta, inutilmente in termini di rapporto efficacia/sicurezza, la probabilità che si verifichino problemi legati al concomitante uso di altri farmaci.

In conclusione, l'uso di carte di rischio derivate da popolazioni differenti da quelle in cui vengono applicate può comportare errori di identificazione degli individui ad aumentato rischio coronarico. In generale, l'uso di funzioni di rischio derivate da popolazioni nordamericane (come quella del Framingham) sovrastima il numero di individui ad aumentato rischio coronarico nelle popolazioni del sud-europa e, quindi, anche in Italia. Questo fatto ha effetti sui costi umani e sociali e aggiunge problemi evitabili legati al concomitante uso di altri farmaci. Inoltre, il dato più preoccupante è la mancanza di previsioni per quello che riguarda l'uso di queste carte nella popolazione femminile italiana.

Impatto economico delle diverse funzioni di rischio

La spesa farmaceutica totale pubblica e privata nel primo semestre 2000 è stata di 17.633 miliardi di lire (pari a 9,11 miliardi di euro) di cui il 90% (15.863 miliardi di lire o 8,19 miliardi di euro) relativi all'assistenza farmaceutica territoriale (la fonte dei dati da cui sono stati tratti i consumi relativi al periodo gennaio-giugno 2000 è il primo rapporto sull'uso dei farmaci in Italia pubblicato dall'Osservatorio sull'impiego dei medicinali del Ministero della sanità, <http://www.sanita.it/osmed>).

Totale spesa farmaceutica pubblica lorda e privata = 9 miliardi di euro di cui
ospedaliera = 914 milioni di euro (10%)
territoriale = 8 miliardi di euro (90%)

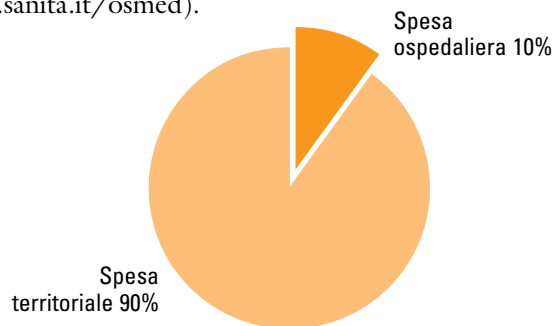
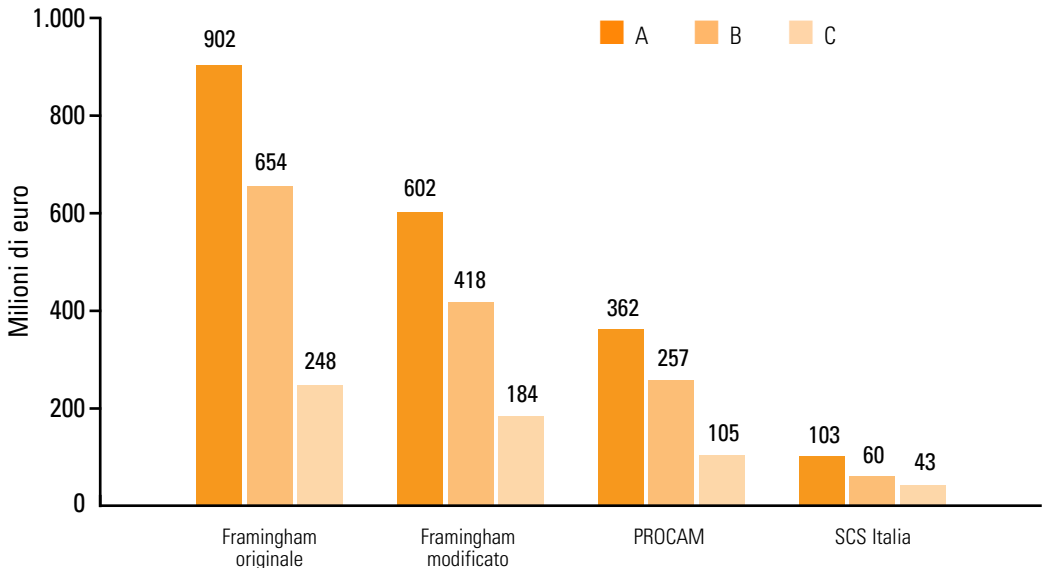


Figura 1. Composizione della spesa farmaceutica lorda pubblica e privata in Italia (primo semestre 2000)

Le statine si collocano al quarto posto, in termini di spesa per farmaci cardiovascolari, con 5.793 lire (circa 2,99 euro) di spesa procapite, immediatamente dopo i calcioantagonisti diidropiridinici (10.138 lire o 5,24 euro), gli ACE-inibitori (10.011 lire o 5,17 euro) e le associazioni di ACE-inibitori e diuretici (7.707 lire o 3,98 euro). La spesa complessiva (pubblica) delle statine è stata pari a 334 miliardi di lire (circa 173 milioni di euro); il costo medio giornaliero di trattamento con statine è stato pari a 2.669 lire (1,38 euro).

A partire da queste informazioni è stato valutato l'impatto economico sulla spesa farmaceutica territoriale allorquando si decidesse di adottare una delle diverse funzioni di rischio sopra descritte nell'ambito della prevenzione primaria cardiovascolare.

Per il calcolo del costo totale delle diverse funzioni di rischio si è partiti dal costo medio giornaliero per il trattamento con statine (2.669 lire o 1,38 euro), equivalente ad un costo annuale di 974.185 lire per persona (circa 503 euro). Si vuole sottolineare come essendo questo valore tratto dai consumi reali a livello nazionale, esso tenga già conto della *compliance* dei pazienti al trattamento. Il calcolo della spesa totale per le diverse funzioni di rischio è stato effettuato moltiplicando il numero di pazienti delle stesse per il costo annuale del trattamento.



Legenda:

A = Spesa totale B+C

B = Rischio Cardiovascolare $\geq 20\%$ + Colesterolemia ≥ 190 mg/dl

C = Rischio Cardiovascolare $\geq 20\%$ + PAS > 140 mmHg o PAD ≥ 90 mmHg

Figura 2. Stima della spesa pubblica annuale per le statine in prevenzione primaria (espressa in milioni di euro) applicando alla popolazione italiana di sesso maschile le diverse funzioni di rischio a 10 anni (età 45-64 anni)

Le strategie preventive per la riduzione del rischio coronarico

Le possibili strategie per la riduzione dei fattori di rischio sono essenzialmente due: la strategia di popolazione e la strategia individuale.⁴²

La strategia di popolazione si basa sul fatto che la maggior parte dei casi di cardiopatia ischemica risulta dovuta all'esposizione di una larga parte della popolazione a fattori di rischio moderatamente elevati. Un approccio di popolazione è mirato a cercare di ridurre i livelli dei fattori di rischio della popolazione nel suo insieme. La logica di tale approccio è quella secondo cui sebbene il rischio di cardiopatia ischemica per ciascun individuo può ridursi solo di una piccola quantità, l'effetto di popolazione potrebbe essere sostanziale dal momento che molte persone ne sono affette e, in termini di vite salvate, superiore rispetto a interventi selettivi sui soggetti ad alto rischio.

Nella figura 3 (modificata da ref. 50) sono riportati i rischi di mortalità coronarica attribuibili a vari livelli di colesterolemia in popolazione.¹

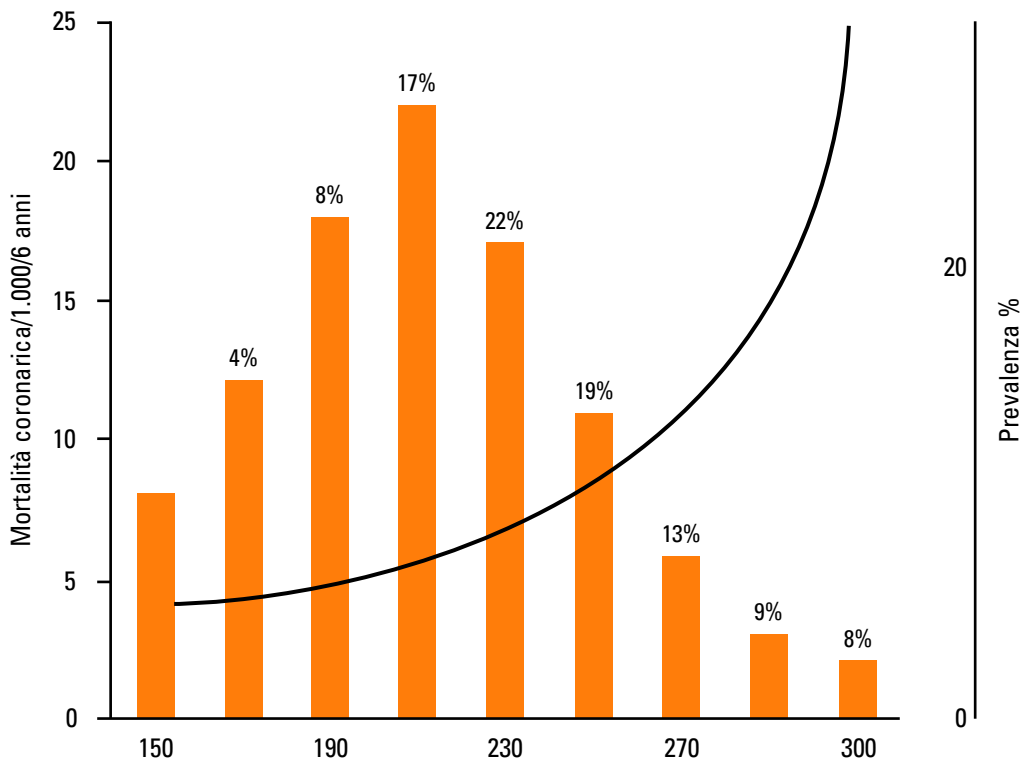


Figura 3. Rischio di morte per malattia coronarica in relazione ai diversi livelli di colesterolemia in popolazione. Il dato si riferisce a una popolazione di uomini americani partecipanti al WHITEHALL study⁵⁰

Il dato si riferisce a una popolazione di uomini americani, ma è coerente con gli altri studi di coorte disponibili in letteratura. In sostanza, una larga percentuale di eventi si verifica in persone che si trovano intorno a un grado medio di rischio (valori centrali di colesterolemia della distribuzione di frequenza, 190-230mg/dl) e che sarebbero altrimenti ignorati da approcci di tipo individuale mirati sugli individui ad alto rischio. Ridurre del 10% il colesterolo nella popolazione generale nel suo insieme abbasserebbe del 20-30% l'incidenza di malattie cardiache. Diminuire di un terzo il sale consumato ridurrebbe del 20% i casi di ictus. Il senso di tutto questo è che una misura molto vantaggiosa per la comunità può essere di scarso aiuto per la persona. Questo fenomeno è noto come «paradosso della prevenzione». Se si tratta di abitudini o fattori di rischio diffusi il guadagno totalizzato dalla popolazione va ben oltre quello realizzato dalla persona. Ne risulta che tale strategia mira a modificare comportamenti a rischio e stile di vita (alimentazione, fumo ed esercizio fisico) in grado di influenzare lo stato di salute.

La strategia di popolazione, dunque, è diretta alla riduzione del rischio cardiovascolare cui è esposta la popolazione nel suo complesso.

La strategia rivolta agli individui ad alto rischio, mira ad identificare, mediante l'uso di indagini clinico-anamnestiche, di laboratorio e strumentali, i soggetti che, all'interno di una popolazione, corrono un rischio particolarmente alto di cardiopatia ischemica. Le due strategie, di popolazione e individuale, sono complementari e non mutuamente esclusive e vi sono ragioni che fanno prevedere che l'uso corretto dell'una possa migliorare l'efficacia dell'altra. Esse rappresentano due maniere diverse di intervenire sulla popolazione con un complesso di misure preventive molto simili nelle due circostanze. Ciascuna presenta aspetti positivi e limiti. Il fumo di sigaretta, la sedentarietà, il sovrappeso e una dieta poco bilanciata sono così comuni da far ritenere che l'intervento educativo di massa sia essenziale: tale azione può e deve essere fortemente incoraggiata da parte di ogni medico. Colesterolemie moderatamente elevate o decisamente alte sono molto frequenti; in molte nazioni europee più del 50% dei soggetti giovani o di mezza età hanno concentrazioni plasmatiche di colesterolo superiori a 200 mg/dl. D'altra parte, le persone con rischio particolarmente alto, come per esempio quelle con ipertensione severa, con iperlipidemie gravi su base genetiche o obesità di alto grado, richiedono una terapia individuale. Per tali persone è prevedibile che le modeste variazioni che possono essere ottenute con una strategia di popolazione risultino insufficienti.

La disponibilità di efficaci misure dietetiche e farmacologiche per il controllo di fattori metabolici e le prove che la loro correzione riduce l'incidenza di cardiopatia ischemica, giustificano importanza all'identificazione delle persone ad alto rischio da sottoporre a una terapia efficace; tale aspetto della medicina preventiva deve essere considerato come un pratica clinica consolidata. A tale scopo sono state prodotte dalle principali organizzazioni sanitarie e società scientifiche internazionali, sulla scorta dei dati derivanti dai grandi studi epidemiologici condotti in molti paesi occidentali, diverse «carte per l'i-

dentificazione del rischio cardiovascolare». ^{12,13,43,44} L'obiettivo di questi strumenti è quello di servire come supporto diagnostico, semplice e facilmente fruibile, nella pratica clinica del medico di famiglia e dello specialista.

Colesterolemia e cardiopatia ischemica

L'aterosclerosi è un disordine sistemico che si manifesta in distretti vascolari maggiormente esposti alle lesioni focali dell'intima (le placche ovvero depositi intimali fibro-adiposi), come le arterie elastiche (aorta, carotidi, iliache) e alcune delle arterie muscolari medie e grandi (coronarie e popliteali). La sintomatologia clinica si manifesta quando si sviluppa una stenosi tale da rallentare o impedire il flusso del sangue. Anche risposte vasomotorie anormali in soggetti con aterosclerosi coronarica possono portare a eventi acuti.

Le malattie cardiovascolari di natura aterosclerotica sono una causa importante di morbosità e mortalità nel mondo occidentale, essendo responsabili di circa un quarto di tutte le morti.⁴⁵⁻⁴⁷ Data la rilevanza di tali patologie, sono stati fatti sforzi considerevoli per identificarne i maggiori fattori di rischio con l'obiettivo di modificarli per mezzo di farmaci, cambiamenti ambientali e dello stile di vita in modo da prevenire l'insorgenza di eventi cardiovascolari fatali e non fatali sia in individui sani (prevenzione primaria) sia in individui con malattia stabilizzata (prevenzione secondaria). Il colesterolo sierico è un fattore di rischio importante per la cardiopatia ischemica⁴⁸⁻⁵⁰ (per una revisione delle letterature sugli altri fattori di rischio cardiovascolare vedi Appendice 2). Le evidenze indicano che lo è anche per l'ictus cerebrale, sia pure con un peso minore. Il focus di questo lavoro è rappresentato dalla definizione del rischio coronarico e delle potenzialità preventive della cardiopatia ischemica legate alla modificazione della colesterolemia.

BOX METODOLOGICO

Come si valutano i risultati di un trial clinico (v. Glossario nel sito www.pnlg.it)

Il rischio relativo (RR) esprime di quante volte il gruppo trattato è più (o meno) a rischio del verificarsi di un evento rispetto al gruppo di controllo (placebo).

La riduzione del rischio relativo (RRR), di solito espressa in valore percentuale, è un indicatore che, se non completato da ulteriori elementi di valutazione, può enfatizzare l'efficacia del trattamento al di là del suo significato clinico reale. Infatti, se la RRR è enucleata dalla dimensione reale della riduzione di eventi che in una data condizione clinica si desidera prevenire, è limitatamente significativa e poco utile al medico.

La riduzione assoluta del rischio (ARR) è la differenza tra la quota di eventi osservati nel gruppo sperimentale e nel gruppo di controllo. La ARR fornisce la reale dimensione della riduzione di eventi che si può ottenere con un determinato intervento.

Il reciproco della riduzione assoluta del rischio permette di conoscere il numero di pazienti che devono essere trattati per prevenire un evento. Questo è l'NNT (*Number Needed to Treat*), un indicatore particolarmente utile in campo clinico in quanto offre al medico la possibilità di ragionare in termini di efficacia e di utilità clinica (ma anche di inefficacia, o di scarsa efficacia, o di limitata utilità) di un trattamento.

La colesterolemia come fattore di rischio coronarico

La colesterolemia totale (COL-tot), le frazioni lipoproteiche che trasportano il colesterolo nel sangue e i trigliceridi sono i lipidi ematici su cui si è focalizzata la valutazione degli effetti di una loro modificazione sulla cardiopatia ischemica. Alti livelli del colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (LDL-col) e bassi livelli di quello legato alla lipoproteine ad alta densità (HDL-col) sono associati ad un rischio aumentato per cardiopatia ischemica. Il rapporto COL-tot (oppure LDL-col) su HDL-col viene spesso utilizzato come indicatore del rischio, quanto più è elevato tanto più alto è il rischio per cardiopatia ischemica. Per i trigliceridi, non tutti gli studi ne riportano un ruolo indipendente nel determinismo del rischio coronarico, anche se quelli più recenti ne valorizzano l'importanza.

Gli studi osservazionali prospettici hanno coerentemente dimostrato che soggetti con elevata colesterolemia totale presentano un aumentato rischio di sviluppare cardiopatia ischemica. Di seguito si riportano le principali evidenze derivati dai principali studi osservazionali, largamente confermati in numerosi altri studi condotti in varie popolazioni e culture.

Le prime evidenze di questa correlazione sono emerse dai risultati di un famoso studio prospettico, condotto su circa 5.000 abitanti di Framingham nel Massachusetts, USA, a partire dagli inizi degli anni cinquanta: lo **studio di Framingham** ha dimostrato che ogni incremento dell'1% della colesterolemia è associato ad un aumento di incidenza di cardiopatia ischemica del 2-3%.⁵¹ Questo studio ha anche dimostrato che le LDL-col seguono un andamento analogo a quello del colesterolo totale e che le HDL-col presentano una relazione inversa con il rischio coronarico (più sono alte le HDL-col più è basso il rischio).

Ulteriori evidenze, che nel dettaglio hanno valutato l'andamento del rischio della colesterolemia in popolazione, sono emerse dall'analisi osservazionale della coorte di uno degli studi più grandi, il **Multiple Risk Factor Interventional Trial**^{1,52} (MRFIT). L'analisi della mortalità a 6 anni su 361.662 uomini, tra 35 e 57 anni di età, ha dimostrato una relazione tra colesterolemia e rischio di malattie cardiovascolari di tipo lineare, vale a dire l'assenza di valori soglia, al di sopra (o al disotto) dei quali sia possibile rilevare variazioni rilevanti della condizione di rischio.

Anche uno studio di confronto crossculturale, come il **Seven Countries Study**⁵³ (condotto su 12.467 uomini, di età compresa tra 40 e 59 anni, negli USA, in Giappone e in cinque paesi europei – Italia, Jugoslavia, Grecia, Finlandia, Olanda) ha confermato che un incremento della colesterolemia di 20 mg/dl, lungo tutta la sua distribuzione nella popolazione, corrispondeva ad un aumento del 12% del rischio di mortalità coronarica. All'interno delle popolazioni dei singoli paesi, la colesterolemia era correlata in maniera lineare alla mortalità coronarica e l'aumento dell'incidenza di mortalità coro-

narica era identico per pari incrementi della colesterolemia. La minor incidenza di mortalità per cardiopatia ischemica si osservava in Giappone e nei paesi dell'Europa meridionale, la cui popolazione presentava valori medi di colesterolemia basale (125-150 mg/dl) corrispondenti ai quartili inferiori della distribuzione generale dello studio, ma che comunque mostravano un aumento dell'incidenza di eventi all'aumentare della colesterolemia.

Lo studio europeo **Prospective Cardiovascular Münster**⁵⁴ (**PROCAM**), (effettuato su 4407 uomini asintomatici, di età tra 40-65 anni, con un follow up medio di 8 anni) ha confermato i dati classici della letteratura sul ruolo della colesterolemia totale, delle LDL-col e delle HDL-col. In particolare, al termine dello studio è stata osservata una relazione lineare tra l'incidenza di eventi coronarici e i terzili superiori della distribuzione di colesterolo totale e LDL-col. Il PROCAM ha, inoltre, mostrato un'associazione significativa e indipendente tra livelli sierici di trigliceridi e incidenza di eventi coronarici maggiori: il 38% di quelli che hanno successivamente avuto un infarto miocardico faceva registrare all'arruolamento una trigliceridemia a digiuno maggiore di 200 mg/dl, a differenza del 22% dei soggetti che non è andato incontro a infarto ($p < 0,001$).

Il ruolo giocato dai trigliceridi nei confronti della cardiopatia ischemica è stato valutato da una metanalisi di 17 studi prospettici di popolazione (con un totale di 46.413 uomini e 10.864 donne),⁵⁵ la quale indica, approssimativamente, un aumento significativo del rischio (aggiustato per i livelli delle HDL-colesterolo) di avere un evento coronarico del 14% negli uomini e del 37% nelle donne per incrementi della trigliceridemia di 90 mg/dl.

Una valutazione geografica dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) dei livelli sierici, specifici per età e sesso, di colesterolo, trigliceridi e lipoproteine ad alta densità (HDL-colesterolo) di soggetti di mezza età, che avevano partecipato a studi nazionali o regionali, effettuati in 19 paesi industrializzati per i quali l'OMS disponeva di dati di mortalità attendibili,⁵⁶ indica che (negli uomini) la differenza di mortalità coronarica tra le popolazioni era spiegata per il 45% dalla colesterolemia totale, per il 32% dalle HDL-col e per il 55% dal rapporto colesterolo totale/HDL-col.

L'associazione tra colesterolemia e mortalità per cardiopatia ischemica è stata trovata anche in popolazioni con bassi livelli medi di colesterolemia (di gran lunga inferiori a quelli di solito presenti nella popolazione occidentale). Lo **Studio Shanghai**⁵⁷ (condotto su 9.021 soggetti di entrambi i sessi appartenenti alla popolazione urbana di Shanghai, di età compresa tra 35 e 64 anni per un periodo medio di 8-13 anni di follow up, con colesterolemia media basale di 162 mg/dl) ha dimostrato una relazione significativa, e apparentemente indipendente, tra livelli sierici di colesterolo e mortalità da coronaropatia ($p < 0,001$), senza alcuna evidenza di un valore soglia nell'ambito dei valori di colesterolo plasmatico considerati (147-182 mg/dl). E questo nonostante siano stati registrati solo 43 decessi (7%) per cardiopatia ischemica.

Prevenzione primaria della cardiopatia ischemica basata su interventi per ridurre la colesterolemia

Intervento non farmacologico: la dieta

La dieta è uno dei più importanti interventi ipocolesterolemizzanti.

Le diete a basso contenuto in grassi

I cambiamenti nell'introito alimentare individuale di grassi saturi e colesterolo sono stati oggetto di numerosi studi sperimentali. Gli studi mostrano effetti moderati pari a circa il 2% di riduzione della colesterolemia in studi di intervento su fattori di rischio multipli,⁵⁸ al 3% in uno studio di intervento sulla popolazione generale⁵⁹ ed al 9% in uno studio in cui erano inclusi gli individui ad alto rischio.⁶⁰ Nell'unico studio controllato a lungo termine condotto in un gruppo di famiglie dell'Italia meridionale per valutare l'influenza di una dieta sperimentale ad alto contenuto in grassi (diversa dalla dieta abituale di questa area geografica) sulla colesterolemia e sulla pressione arteriosa,⁶¹ il cambiamento della dieta per 6 settimane ha determinato un aumento significativo della colesterolemia e della pressione arteriosa prontamente annullato dal ritorno alla dieta originale. La sperimentazione ha valutato l'aumento del consumo di grassi animali e la riduzione del rapporto polinsaturi/saturi (P/S) modificando l'alimentazione da quella tipicamente mediterranea della popolazione studiata a una tipicamente nordeuropea (modello alimentare finlandese). Esattamente l'inverso è stato osservato in un esperimento speculare condotto in un gruppo di famiglie finlandesi: riducendo il consumo di grassi animali ed aumentando il rapporto P/S della dieta si è ottenuta una riduzione della colesterolemia e della pressione arteriosa.⁶²

L'efficacia ipolipidemizzante della dieta a basso tenore di grassi dipende criticamente da quanto esse sono restrittive nell'apporto di grassi e dal grado di aderenza al trattamento. Infatti, in situazioni cliniche in cui le diete dei pazienti sono controllate per garantire un'altissima aderenza alla prescrizione dietetica (come avviene nelle corsie metaboliche dei reparti di nutrizione clinica o di malattie dismetaboliche), i cambiamenti dietetici determinano una drammatica riduzione della colesterolemia; l'effetto è più evidente nel trattamento dei soggetti ipercolesterolemici dove può variare tra il 10 e il 15% (riduzione media di 30 mg/dl), i quattro quinti di questa riduzione si verifica a carico delle LDL-col;⁶³ in tali condizioni sperimentali, però, non si possono ottenere dati sugli eventi clinici perché la durata del ricovero non può ovviamente essere lunga né si può controllare la *compliance* al trattamento dietetico per tutta la vita del soggetto fino alla manifestazione dell'evento patologico.

Gli studi sulla popolazione generale sana in condizioni di vita abituale, invece, hanno

mostrato solo piccole variazioni nella colesterolemia⁶⁴ suggerendo che l'ampiezza della riduzione della colesterolemia attesa mediante le raccomandazioni di diminuire l'introito di grassi con la dieta è alquanto modesta (1-5%) e l'effetto sugli eventi clinici incerto (OR = 0,96; IC 95%: 0,89-1,04).⁵⁸ L'effetto degli interventi dietetici da soli dopo infarto miocardico ha comportato una maggiore caduta della colesterolemia (9%)⁶⁰ probabilmente perché i partecipanti erano più motivati a seguire strettamente le prescrizioni dietetiche.

La resa generalmente povera delle diete a basso contenuto in grassi per la riduzione della colesterolemia può essere in parte spiegata dal fatto che tali diete spesso rimpiazzano i grassi totali della dieta con i carboidrati il che comporta una riduzione sia nelle LDL-col che nelle HDL-col⁶⁵ e di conseguenza lasciano inalterato il rapporto LDL/HDL e quindi inalterato il rischio per cardiopatia ischemica. Quest'ultimo punto sottolinea l'importanza di mirare a ridurre il rischio per cardiopatia ischemica piuttosto che la sola colesterolemia.

Le diete ad alto contenuto in proteine della soia

Una metanalisi dei 38 studi di intervento dietetico in cui le proteine della soia sono state utilizzate per rimpiazzare le proteine derivanti dalla carne ha dimostrato una netta caduta nella colesterolemia totale pari circa al 9% (23,2 mg/dl, IC 95%: 13,5-32,9 mg/dl) (743 partecipanti su 8.000 totali) maggiore negli individui con elevati livelli basali di colesterolo sierico.⁶⁶ La riduzione netta delle LDL-col è stata pari circa al 13% di (21,7 mg/dl, IC 95%: 11,2-31,7 mg/dl) (564 partecipanti su 4.370 totali). Il consumo di proteine della soia ha ridotto anche la trigliceridemia di 13,3 mg/dl (IC 95%: 0,3-25,7 mg/dl) pari al 10,5% (628 partecipanti su 6.200 totali).

Il problema principale di tutti questi studi di intervento dietetico è la loro durata generalmente breve.

Le diete ricche in omega-3 e la dieta mediterranea

Le diete ricche in acidi grassi polinsaturi della serie omega-3 (prevalentemente presenti nel pesce) non modificano sostanzialmente la colesterolemia. Gli effetti di queste diete sono state essenzialmente studiate in sperimentazioni di prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica. Un aumentato consumo di olio di pesce (con la dieta⁶⁷ o sotto forma di supplemento⁶⁸) ha determinato una riduzione della mortalità per cardiopatia ischemica dopo attacco cardiaco. La supplementazione orale di acidi grassi omega-3, valutata nella sperimentazione GISSI-Prevenzione, ha ridotto significativamente del 35% la mortalità per cardiopatia ischemica.⁶⁹

Riduzioni significative della cardiopatia ischemica sono state trovate anche in uno studio di prevenzione secondaria con dieta mediterranea in individui già infartuati, con tale dieta si è ottenuto anche un effetto sulla colesterolemia (RR = 0,24; IC 95%: 0,1-0,8).⁷⁰⁻⁷¹

I risultati degli studi che hanno utilizzato gli acidi grassi polinsaturi della serie omega-3 e la dieta mediterranea suggeriscono che, mentre resta da definire l'effetto di tali interventi dietetici sugli individui a basso-medio rischio per cardiopatia ischemica, è indubbio l'importante ruolo che queste diete hanno nel ridurre la mortalità nei soggetti sopravvissuti a un infarto del miocardio (prevenzione secondaria).

Caratteristiche della dieta mediterranea

La cucina tradizionale del bacino del Mediterraneo, quindi delle coste italiane, spagnole, greche, francesi e arabe, è diventata, negli anni ottanta, una vera e propria «dieta». ⁷²⁻⁷⁴ La dieta mediterranea è ricchissima di verdure e frutta di tutti i tipi. Gli alimenti fondamentali sono pasta, pane e altri cereali, legumi, pesce, erbe aromatiche, olio di oliva, vino in modiche quantità giornaliere (non superiore ai 300 cc per le donne e ai 400 cc per gli uomini), frutta e verdura in grandi quantità. ⁷⁵⁻⁷⁶ La carne è relativamente poca e prevalentemente di cortile (pollo, tacchino, coniglio) o ovina. Basta cercare nelle ricette della cosiddetta cucina povera per ritrovare le vestigia del mangiar sano: i pasti non sono eccessivamente calorici né pesanti da digerire e danno un buon senso di sazietà (per esempio grazie all'azione delle fibre idrosolubili contenute nei legumi).

Bisogna eliminare alcuni equivoci sulle abitudini alimentari di alcune zone: i menù tradizionali della valle Padana e delle zone montane dell'Italia non fanno parte della dieta mediterranea. Anche le altre regioni d'Italia stanno progressivamente perdendo le caratteristiche tipiche della dieta mediterranea tradizionale per uniformarsi sempre più agli stili alimentari statunitensi e industriali. ⁷⁷

Al momento attuale, è forse la Grecia la rappresentante più valida della vera dieta mediterranea. ⁷⁸⁻⁷⁹

Valutazione globale della terapia dietetica sulla riduzione degli esiti clinici

L'efficacia dell'intervento dietetico sugli esiti clinici principali, morbidità e mortalità, sono riportati in una revisione sistematica della letteratura ⁸⁰ (27 studi includenti 40 braccia di trattamento e 30.901 anni-persona) che ha trovato una riduzione significativa del 16% di tutti gli eventi cardiovascolari (RR = 0,84; IC 95%: 0,72-0,99) e una tendenza alla riduzione della mortalità cardiovascolare (RR = 0,91; IC 95%: 0,77-1,07), mentre non si modifica la mortalità totale (RR = 0,98; IC 95%: 0,86-1,12). Nella analisi per sottogruppi, gli studi clinici randomizzati controllati in cui le persone siano state seguite per più di 2 anni, mostrano una significativa diminuzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari (RR = 0,76; IC 95%: 0,75-0,90); la protezione dagli eventi cardiovascolari era simile sia nei gruppi ad alto, sia nei gruppi a basso rischio, ma statisticamente significativa solo per gli individui ad alto rischio cardiovascolare (RR = 0,84; IC 95%: 0,70-0,99).

Intervento farmacologico

Farmaci ipolipidemizzanti diversi dalle statine

I principali studi di prevenzione primaria e secondaria, prima dell'avvento delle statine, hanno dimostrato solo una modesta riduzione dei livelli di colesterolo con le terapie ipolipemizzanti disponibili.

L'effetto di questi trattamenti sulla mortalità non è univoco.⁸¹

- In *prevenzione primaria* le **resine**, la colestiramina⁸² e il colestipol,⁸³ hanno prodotto una significativa riduzione del 20% degli eventi coronarici fatali e non fatali, mentre le mortalità totale, coronarica e per qualsiasi causa non sono state modificate dai trattamenti; i **fibrati**, il gemfibrozil⁸⁴ e il clofibrato,⁸⁵ hanno prodotto una significativa riduzione del 22% degli eventi coronarici fatali e non fatali, la mortalità coronarica non è stata modificata, mentre sono aumentate significativamente sia la mortalità non cardiovascolare (aumento del 37%) che la mortalità totale (aumento del 25%).
- In *prevenzione secondaria* i **fibrati**, il clofibrato⁸⁶⁻⁸⁸ e il gemfibrozil,⁸⁹ e l'**acido nicotinic** (da solo⁸⁶ o in associazione⁸³) hanno ridotto significativamente (del 17% il clofibrato, del 20% il gemfibrozil e del 17% l'acido nicotinic) gli eventi coronarici fatali e non fatali, senza modificare le mortalità totale, coronarica e per qualsiasi causa.

Le statine

Negli anni novanta è stata resa disponibile una nuova classe di potenti farmaci ipocolesterolemizzanti, le statine (farmaci appartenenti alla classe degli inibitori del HMG-CoA reduttasi, enzima deputato al catabolismo delle lipoproteine), che ha dimostrato una capacità di ridurre del 20-30% e oltre i livelli delle LDL-colesterolo. Gli studi clinici randomizzati controllati in cui sono state testate le statine ne hanno dimostrato una efficacia nel ridurre la mortalità per cardiopatia ischemica globalmente di circa il 25%.⁹⁰ I *trial* che hanno contribuito a tali stime sono: West of Scotland Coronary prevention Study (**WOSCOPS**)²⁶ e Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (**AFCAPS/TexCAPS**)⁹¹ in prevenzione primaria; Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S),⁹² the Cholesterol and recurrent Events (**CARE**),⁹³ Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (**LIPID**)⁹⁴⁻⁹⁵ in prevenzione secondaria. L'effetto delle statine sembra completamente spiegato dalla loro capacità ipolipidemizzante.⁹⁶

Di recente è stato osservato che la riduzione assoluta del rischio (ARR – absolute risk reduction) per gli eventi coronarici, per la mortalità coronarica e per la mortalità totale varia al variare della diversa probabilità di ammalarsi delle popolazioni degli studi.⁹⁷ Nella figura 4 si osserva che negli studi di prevenzione secondaria (4S, CARE e LIPID), nei quali la probabilità di ammalarsi di cardiopatia ischemica degli individui trattati è più elevata, l'efficacia del trattamento sulla mortalità è migliore e francamente significativo. Negli studi dove sono stati trattati individui a minor rischio (quelli di prevenzione primaria:

WOSCOPS e AFCAPS) l'effetto è sostanzialmente minore quando l'obiettivo è la riduzione dei casi fatali e non fatali di cardiopatia ischemica e, addirittura, non significativo se si considera la mortalità totale o quella specifica per cardiopatia ischemica.

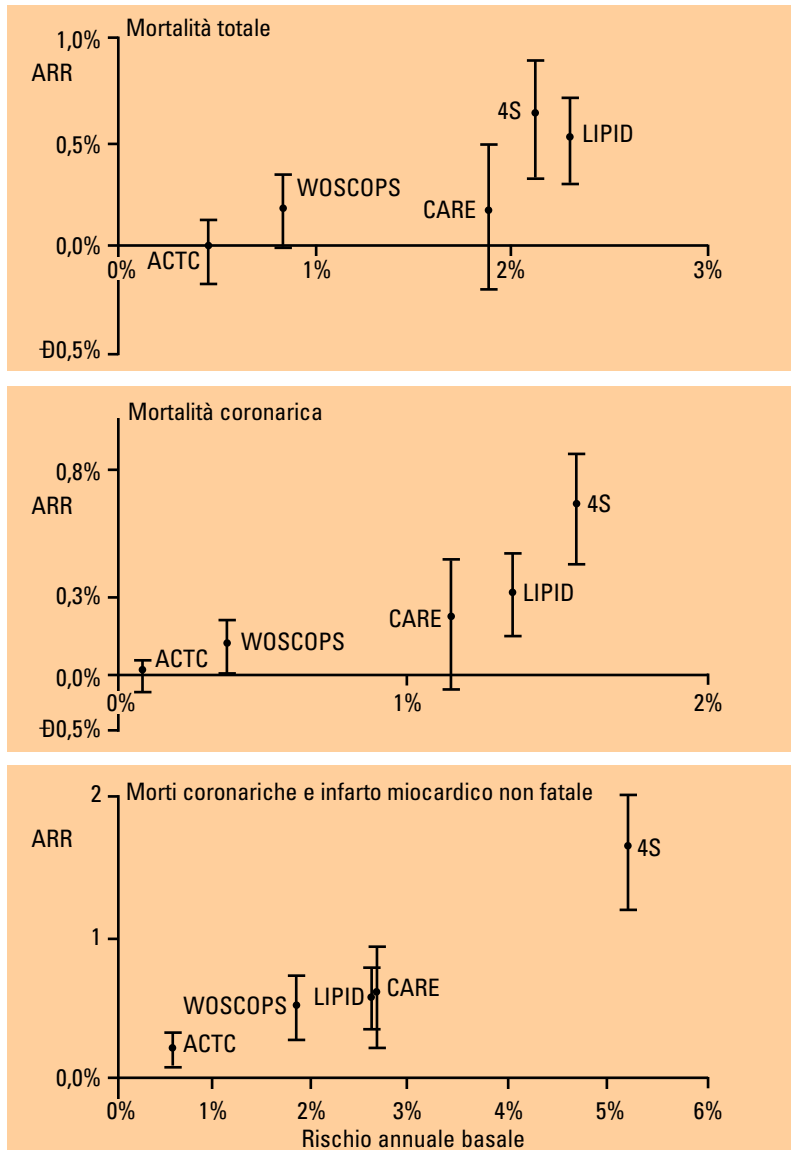


Figura 4. Effetti della riduzione del colesterolo: **relazione tra riduzione assoluta del rischio - ARR** (per incidenza annua di mortalità totale, mortalità da cardiopatia ischemica e morti coronariche e infarto miocardico non fatale in pazienti trattati con statine) e **rischio basale** di quegli stessi eventi nel gruppo placebo per ciascuno dei 5 grandi studi (ACTC=AFCAPS/TexCAPS) [da *Clinical Evidence* per gentile concessione]

Efficacia delle statine in prevenzione secondaria

Lo studio **4S** è uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco contro placebo, disegnato allo scopo di valutare l'effetto della riduzione del colesterolo con simvastatina (20-40 mg/die) sulla mortalità e morbilità in pazienti con cardiopatia ischemica. 4.444 pazienti con angina o precedente infarto miocardico e colesterolemia di 209-304 mg/dl in dieta ipocolesterolemizzante sono stati randomizzati al trattamento con simvastatina o placebo. Nel periodo mediano di follow up di 5,4 anni, la simvastatina ha ridotto il colesterolo totale (-25%), il colesterolo LDL (-25%) e aumentato il colesterolo HDL (+8%); ha ridotto gli eventi coronarici maggiori e il ricorso alla rivascolarizzazione così come la mortalità coronarica e la mortalità totale.

Lo studio **CARE** ha valutato l'effetto della pravastatina (40 mg/die) sugli eventi coronarici dopo infarto miocardico in 4.159 pazienti (3.583 uomini e 576 donne) con livello di colesterolo ai limiti della norma. La pravastatina ha ridotto l'incidenza di infarto miocardico fatale e non fatale e di ictus cerebrale, il ricorso alle procedure di rivascola-

	4S (n= 4.444)	CARE (n= 4.159)	LIPID (n= 9.014)										
Individui studiati	Coronaropatici (35-70 aa) no angina instabile, scompenso cardiaco ima recente <6 m., o FA trigliceridi >2,5 mmol/l	Infartuati (21-75 aa) no scompenso, ima recente <3 m., trigliceridi >350	Infarto o angina instabile (31-75 aa) no scompenso, ima recente <3 mesi										
Colesterolo di base (mg/dl)	Elevato: >209 (>5,5 mmol/l)	Moderato: <240 (<6,4mmol/l)	Moderato: 155-271 (4-7 mmol/l)										
Trattamento	pz 2.221: Simvastatina 20-40 mg/die pz 2.223: placebo	pz 2.081: Pravastatina 40 mg/die pz 2.078: placebo	pz 4.512: Pravastatina 40 mg/die pz 4.502: placebo										
Durata	5,4 (4,9-6,3) anni	5,0 (4,0-6,2) anni	6,1 anni										
MISURE DI EFFICACIA (v. glossario nel sito www.pnlg.it)													
Esiti	RR	RRR	ARR	NNT	RR	RRR	ARR	NNT	RR	RRR	ARR	NNT	
Mortalità coronarica	0,58	- 41%	- 3,5%	29	0,77	- 23%	- 3%	33	0,77	- 23%	- 2%	52	
Mortalità cardiovascolare									0,76	- 24%	- 2%	44	
Mortalità totale	0,71	- 29%	- 3,3%	30									
Eventi coronarici maggiori	0,69	- 31%	- 8,6%	12									
IMA fatale e non fatale					0,76	- 24%	- 2,4%	41	0,72	- 28%	- 3%	35	
IMA non fatale					0,78	- 22%	- 2%	54					
Rivascolarizzazione	0,66	- 34%	- 6%	17					0,82	- 18%	- 3%	36	
Angina instabile									0,91	- 9%	- 2%	44	
Ictus									0,83	- 17%	- 1%	128	

Tabella 5. Efficacia delle statine in prevenzione secondaria

rizzazione coronarica e la mortalità coronarica. Non si è modificata la mortalità totale e la mortalità per cause non cardiovascolari. La pravastatina ha ridotto la frequenza di eventi coronarici più nelle donne che negli uomini e la riduzione di tale frequenza è stata più grande nei pazienti con livelli pretrattamento di LDL più elevati.

Lo studio **LIPID** ha confrontato gli effetti della pravastatina (40 mg die) con quelli del placebo per un periodo medio di follow up di 6,1 anni in 9.014 pazienti di età compresa tra 31 e 75 anni. I pazienti avevano una storia di infarto miocardico o ospedalizzazione per angina instabile e iniziali livelli di colesterolemia compresi tra 155 e 271 mg/dl. Entrambi i gruppi avevano ricevuto consigli relativi a una dieta ipocolesterolemizzante. La pravastatina ha ridotto l'incidenza di infarto miocardico fatale e non-fatale e di ictus cerebrale, il ricorso alle procedure di rivascolarizzazione coronarica, la mortalità coronarica e la mortalità totale. Gli effetti del trattamento sono stati simili per tutti i sottogruppi predefiniti.

Nell'ambito della prevenzione secondaria la metanalisi⁸¹ degli studi LIPID (pravastatina), CARE (pravastatina) e 4S (simvastatina) mostra un rischio relativo sotto trattamento per gli eventi coronarici fatali e non fatali di 0,75 (IC 95%: 0,70-0,81) che corrisponde a un NNT=15 (cioè è necessario trattare 15 persone per 5 anni per evitare un evento coronarico); un rischio relativo per mortalità coronarica di 0,75 (IC 95%: 0,66-0,84) che corrisponde a un NNT=30 persone per 5 anni; e un rischio relativo per mortalità totale di 0,79 (IC 95%: 0,73-0,86). L'efficacia del trattamento con le statine nelle donne è meno evidente a causa dei limitati dati disponibili⁹⁸ e del minor rischio coronarico di base. In uno studio clinico sui cambiamenti arteriografici ottenuti in donne e uomini sottoposti allo stesso trattamento farmacologico ipolipidemizzante è stato addirittura dimostrato un miglioramento significativo nelle donne e non negli uomini.⁹⁹ Una metanalisi¹⁰⁰ dei dati pubblicati sulle donne dal 4S,¹⁰¹ LIPID (dati preliminari),¹⁰² CARE⁹³ e dati raggruppati da diversi studi con la pravastatina¹⁰³ mostra che, considerando insieme gli eventi coronarici fatali e non fatali, le donne hanno un rischio relativo sotto trattamento di 0,77 (IC 95%: 0,64-0,92; riduzione di cardiopatia ischemica del 23%) che è sovrapponibile a quanto riscontrato negli uomini (riduzione di cardiopatia ischemica del 25%). Un dato preoccupante emerso dallo studio CARE, riguardante l'aumento del rischio di tumore della mammella tra le donne trattate, non è poi stato confermato nell'analisi degli studi 4S e LIPID; l'analisi dei risultati *pooled* dei tre studi non conferma l'associazione con il cancro della mammella (RR = 1,0; IC 95%: 0,44-2,24).¹⁰⁰

Efficacia delle statine in prevenzione primaria

Lo studio WOSCOPS è un studio clinico randomizzato di prevenzione primaria della cardiopatia ischemica con pravastatina (40mg/die) in maschi ipercolesterolemici. La pra-

vastatina ha ridotto i livelli di colesterolemia del 20% e quelli di LDL del 26%, mentre non c'è stata alcuna modificazione nel gruppo con placebo; ha ridotto l'incidenza di eventi coronarici combinati (infarto miocardico non fatale o morte per cardiopatia ischemica), di infarti miocardici non fatali, di morte per cardiopatia ischemica (significativa solo per i casi di sospetta morte coronarica e non per i casi accertati di morte coronarica) e di morte per tutte le cause cardiovascolari. In sintesi, il trattamento con pravastatina ha ridotto significativamente l'incidenza di infarto miocardico e morte per cause cardiovascolari senza aumentare il rischio di morte per cause non cardiovascolari in uomini con ipercolesterolemia moderata senza storia di infarto.

Lo studio AFCAPS/TextCAPS è un studio clinico randomizzato di prevenzione primaria degli eventi coronarici acuti con lovastatina (20-40 mg/die) in uomini e donne con livelli di colesterolo ai limiti della norma. Dopo un follow up medio di 5,2 anni, la lovastatina ha ridotto l'incidenza dei primi eventi coronarici maggiori acuti (definiti come infarto miocardico fatale e non, angina instabile, morte cardiaca improvvisa), dell'infarto miocardico e delle procedure di rivascularizzazione coronarica. La lovastatina ha ridotto

WOSCOPS (n= 6.595)		AFCAPS/ TextCAPS (n= 6.605)						
Individui studiati	Maschi sani o con angina stabile (45-64 aa) no aritmie o altre patologie gravi	Individui sani con livelli medi per età di colesterolo totale e delle LDL, ma con bassi livelli di HDL (<36 mg/dl per i maschi; <40 mg/dl per le femmine) (età media: maschi 45-73 aa; femmine 55-73 aa)						
Colesterolo di base (mg/dl)	Elevato: >252 (>6,5 mmol/l)	Moderato: = 221 (5,7mmol/l)						
Trattamento	pz 3.302: Pravastatina 40 mg/die pz 3.293: placebo	pz 3.304: Lovastatina 20-40 mg/die pz 3.301 : placebo						
Durata	4,9 anni 5,2 anni							
MISURE DI EFFICACIA					(v. glossario nel sito www.pnlg.it)			
Esiti	RR	RRR	ARR	NNT in 5aa	RR	RRR	ARR	NNT in 5aa
Mortalità coronarica	0,67	- 33%	- 0,6%	164	0,73	- 32%	-	823
Mortalità cardiovascolare					0,68	- 33%	-	411
Mortalità totale	0,78	- 22%	- 0,9%	112				
Eventi coronarici maggiori	0,73	- 29%	- 2,4%	41	0,75	- 32%	- 1,6%	63
Primo evento coronarico maggiore					0,63	- 37%	- 2%	49
Rivascularizzazione	0,64	- 37%	- 0,9%	113	0,67	- 33%	- 1,5%	65
Angina instabile					0,68	- 32%	- 0,8%	122
IMA fatale e non fatale					0,60	- 40%	- 1,1%	87
Evento cardiovascolare fatale e non					0,75	- 33%	- 1,8%	54

Tabella 6. Efficacia delle statine in prevenzione primaria

to il colesterolo-LDL del 25% a 115 mg/dl e incrementato il colesterolo-HDL del 6% a 39 mg/dl. In sintesi, la lovastatina riduce il rischio di primi eventi coronarici acuti maggiori negli uomini e donne con livelli di colesterolo totale e colesterolo-LDL ai limiti della norma e livelli di colesterolo-HDL al di sotto della norma. Per quanto riguarda le donne, lo studio AFCAPS/TexCAPS non ha dimostrato una riduzione significativa degli eventi coronarici fatali e non fatali nelle donne post-menopausali trattate con lovastatina, anche per il complessivo esiguo numero totale di eventi (20 in tutto) nelle donne in 5,2 anni di follow up medio.

Due recenti metanalisi,^{32,104} nell'ambito della prevenzione primaria, analizzando in un unico pool i dati dei due grandi studi (WOSCOPS e AFCAPS/TexCAPS), hanno mostrato, dopo un follow up di 4 anni di trattamento, una riduzione significativa degli eventi coronarici maggiori fatali e non fatali (OR 0,66; 95% CI 0,57-0,76) e della mortalità cardiovascolare (OR 0,68; IC 95%: 0,50-0,93).

Non si è ridotta significativamente la mortalità totale (RR 0,87; IC 95%; 0,17-1,06) né la mortalità coronarica (RR 0,73; IC 95%: 0,51-1,05).

Sono stati presentati di recente i risultati preliminari del Heart Protection Study (HPS),¹⁰⁵ un studio (condotto su più di 20.500 individui) sulla terapia con statine, che fornirà nuove e importanti informazioni su: donne, anziani, diabetici, individui a bassa colesterolemia pretrattamento e quelli con precedente vasculopatia occlusiva non coronarica. Si tratta di uno studio prospettico randomizzato, in doppio cieco, sull'uso prolungato (>5 anni) della simvastatina (40 mg) e di un cocktail di vitamine antiossidanti (650 mg vitamina E, 250 mg vitamina C e 20 mg betacarotene) secondo un disegno fattoriale 2x2 (bracci di trattamento: simvastatina + vitamine, simvastatina + placebo, vitamine + placebo o placebo + placebo). Lo studio HPS ha specificamente incluso pazienti ad alto rischio coronarico, ma con caratteristiche che li hanno fatti escludere dagli studi precedenti sulle statine. Il trattamento con simvastatina 40 mg ha mostrato benefici in tutti i gruppi di pazienti studiati indipendentemente da età, sesso o colesterolemia basale ed è risultato sicuro e ben tollerato. I risultati preliminari mostrano una riduzione del 12% della mortalità totale, del 17% della mortalità vascolare, del 24% degli eventi coronarici, del 27% degli ictus e del 16% nelle rivascolarizzazioni non coronariche.

Rispetto agli studi precedenti con statine, lo studio HPS fornisce la prima prova diretta che la terapia ipocolesterolemizzante riduce il rischio di eventi cardiaci e ictus non solo in persone coronaropatiche, ma anche in persone con diabete, vasculopatia periferica e pregresso ictus. Lo studio HPS dimostra che, in pazienti ad alto rischio, la terapia ipocolesterolemizzante produce sostanziali benefici anche in coloro che hanno bassi livelli plasmatici di colesterolo totale; questo studio fornisce anche la prima chiara evidenza di beneficio nelle donne e negli anziani (>70 anni).

Si attende la pubblicazione dei risultati definitivi dello studio per comprenderne meglio le implicazioni rispetto alle attuali strategie di prevenzione cardiovascolare.

Se si volessero generalizzare i risultati degli studi sopra menzionati per estenderli alla popolazione italiana, va tenuto conto del minor rischio di base degli italiani. Infatti, quei risultati sono stati ottenuti in popolazioni con una probabilità di ammalarsi di cardiopatia ischemica più elevata rispetto a quella della popolazione generale italiana: a parità di colesterolemia, i benefici saranno inferiori e con un numero di persone da trattare per evitare un evento più elevato.

Occorre, invece, sottolineare l'importanza della pressione da esercitare sulla popolazione e sugli operatori sanitari di primo livello nel promuovere su larga scala le modificazioni dietetiche, di cessazione del fumo e di attività fisica suggeribili anche alle persone normo- o lievemente ipercolesterolemiche che comporterebbero rilevanti benefici clinici evitando l'esposizione ai potenziali effetti collaterali dei farmaci.

Postilla

Scelte lessicali

Gli autori del presente lavoro hanno deliberatamente scelto di non utilizzare la parola *soggetto/i* sostituendola con la parola *individuo/i*: questa sostituzione è stata fatta anche in presenza di testi inglesi o originali che utilizzavano la parola *soggetto*. La preferibilità del termine *individuo/i* potrebbe apparire chiara, se non addirittura ovvia, ma per gli autori deriva dall'ammonimento più volte dato dall'epidemiologo inglese Geoffrey Rose (di cui gli autori sono stati o si sentono allievi), il quale, giocando sulla confusione possibile tra il ruolo di sostantivo e di aggettivo del termine *subject* (*soggetto*), usava dire «nobody is (a) subject. We are all individuals» (trad. «nessuno è [un] soggetto. Siamo tutti individui»).

Una seconda scelta è stata quella di preferire la dizione «paesi economicamente privilegiati» rispetto a quella più frequentemente in uso di «paesi economicamente avanzati». Questa scelta è basata sulla considerazione di fondo che lo sviluppo economico di alcuni paesi si è storicamente fondato su condizioni di privilegio e di egemonia solitamente affermatesi a danno di altri paesi, attualmente considerati «in via di sviluppo».

Infine, si è preferito definire il rischio coronarico «aumentato» e non «elevato» in quanto dà più chiaramente l'idea che un numero consistente di individui ha una probabilità oltre una certa soglia di attenzione di subire un evento coronarico. Inoltre, il termine «elevato», proprio nell'idea che suscita di condizione-limite, dispone male verso le grandi potenzialità preventive di riduzione del rischio coronarico. Un rischio «aumentato» ci sembra indicare che sia possibile «ridurlo».

Conflitto di interessi

Gli autori del presente lavoro dichiarano di non avere conflitti di interessi e di non avere ricevuto compensi, finanziamenti o altre forme di incentivazioni da industrie produttrici di farmaci, prodotti dietetici o alimenti in generale.

Ringraziamenti

La valutazione dei dati italiani riportati nel capitolo 4 del presente lavoro è stata resa possibile grazie alla disponibilità di:

→ dottor Diego Vanuzzo, condirettore dell'Osservatorio epidemiologico cardiovascolare;

- i ricercatori dell'ANMCO che hanno collaborato alla realizzazione dell'Osservatorio epidemiologico cardiovascolare (per la lista completa vedi ref. 34);
- dottor Luigi Palmieri, statistico del Reparto malattie non infettive, laboratorio di epidemiologia e biostatistica dell'Istituto superiore di sanità, che ha contribuito al presente lavoro nell'ambito del Progetto Cuore – epidemiologia e prevenzione delle malattie ischemiche del cuore.

Le simulazioni dell'applicazione delle diverse funzioni di rischio (Framingham, Framingham modificato OEC, PROCAM, Seven Countries Italia) sono state pubblicate nell'articolo: Giampaoli S, Panico S, Palmieri L, Magrini N, Ferrario M, Pede S e Vanuzzo D. L'identificazione degli individui a elevato rischio coronarico nella popolazione italiana: Indicazioni dall'Osservatorio epidemiologico cardiovascolare. *Italian Heart Journal* 2001; 2(10): 1098-1106.

Appendice 1

Criteri per la diagnosi delle dislipidemie

Le iperlipoproteinemie possono derivare da diverse cause:

- **difetti primari:** nella sintesi o nella degradazione delle lipoproteine plasmatiche;
- **difetti secondari:** in seguito alla presenza di anomalie metaboliche;
- **disordini di un unico gene:** che vengono trasmessi con meccanismi dominanti o recessivi (deficit di apo-CII, di apo-E, del recettore B, E o della lipasi lipoproteica);
- **disordini multifattoriali:** caratterizzati da modalità complesse di ereditarietà in cui molteplici geni varianti interagiscono con fattori ambientali, determinando iperlipoproteinemie di diverso grado.

L'attuale classificazione delle iperlipidemie è dovuta all'impiego dell'elettroforesi del siero che ha permesso di individuare le lipoproteine che contengono i lipidi ematici. Ciascun fenotipo può essere dovuto o a un'alterazione primitiva del metabolismo lipidico (iperlipoproteinemie primitive) o a un'alterazione di questo metabolismo provocata da altri fattori (iperlipoproteinemie secondarie); ciascuna forma primitiva, inoltre, potrebbe essere provocata da differenti malattie genetiche. In pratica, ai fini terapeutici, una volta accertata l'esistenza di una iperlipidemia, è importante stabilire se si tratti di una forma primitiva o secondaria.

Lipoproteine plasmatiche elevate	Fenotipo OMS	Nome generico	Forme primitive	Forme secondarie
CHILOMICRONI LDL	I IIa	Iperlipidemia esogena Ipercolesterolemia	Deficit LPL Deficit apo-CII Ipercolesterolemia familiare Ipercolesterolemia poligenica Iperlipidemia a fenotipi multipli	Paraproteinemie LES Nefrosi Ipotiroidismo Paraproteinemie Sindrome di Cushing Porfiria acuta int.
LDL+VLDL	IIb	Iperlipidemia combinata	Iperlipidemia a fenotipi multipli	Nefrosi Ipotiroidismo Paraproteinemie Sindrome di Cushing Ipotiroidismo LES
β -VLDL	III	Malattia della larga banda beta	Iperlipoproteinemia di tipo III	
VLDL	IV	Iperlipidemia endogena	Ipertrigliceridemia familiare Iperlipidemia a fenotipi multipli Ipertrigliceridemia sporadica	Diabete Glicogenosi-tipo I Lipodistrofia Paraproteinemie Uremia
VLDL+CHILOMICRONI	V	Iperlipidemia mista Ipertrigliceridemia sporadica	Ipertrigliceridemia familiare	Ipotiroidismo Nefrosi Alcoolismo Estrogeni Glucocorticoidi Stress Obesità

Tabella. Le iperlipoproteinemie primitive e secondarie

Appendice 2

Gli altri fattori di rischio coronarico

I fattori di rischio per una patologia sono quelle condizioni biologiche e abitudini di vita presenti più frequentemente in soggetti che hanno o che avranno quella patologia, rispetto alla popolazione di controllo. Come si vede, la definizione di fattore di rischio prescinde dalla necessità di dimostrare l'esistenza di un nesso di causalità tra il fattore di rischio stesso e la patologia in questione secondo i principali criteri, quali: l'intensità e la gradualità dell'associazione, la sua plausibilità biologica, la ripetibilità in studi diversi e l'esistenza di una sequenza temporale logica (l'esposizione al fattore di rischio, cioè, deve precedere l'evento). E', tuttavia, sufficiente la dimostrazione che la correzione del fattore di rischio, con interventi di tipo farmacologico o comportamentale, comporta la riduzione dell'incidenza dell'evento clinico per affermare l'esistenza di un nesso di causalità.

Le variabili biologiche come fattori di rischio

La maggior parte degli studi epidemiologici su larga scala mostrano che la relazione tra vari fattori di rischio ed incidenza di cardiopatia ischemica è di tipo continuo, lineare o curvilinea, senza alcuna evidenza di un valore soglia che sia in grado di discriminare tra alto e basso rischio. L'assenza di *cut-off point* (valori soglia) naturali per i livelli di colesterolemia, di pressione arteriosa o di peso corporeo relativo, non interferiscono con la attuazione di una strategia di popolazione dato che lo scopo è quello di spostare in senso favorevole tutta la curva di distribuzione del fattore di rischio presente nella popolazione verso valori in media più bassi. Per la strategia d'alto rischio, però, è preferibile avere dei valori soglia di intervento di uso pratico purché usati elasticamente. E' buona norma ricordare che va trattato il paziente e non un risultato di laboratorio.

Fattori di rischio di cardiopatia ischemica non modificabili

I fattori di rischio cardiovascolare non modificabili sono rappresentati, come per la gran parte delle patologie, dal sesso, dall'età e dalla storia familiare positiva. Anche se sono imm modificabili, la loro conoscenza è molto importante, in quanto può motivare il paziente ad intervenire su altri fattori modificabili.

Età: il processo di aterogenesi comincia precocemente nella vita. Il rischio coronarico aumenta con l'età; tuttavia non è corretto pensare che solo le persone anziane soffrano di eventi cardiovascolari: in circa un quarto dei casi l'infarto miocardico acuto colpisce soggetti al di sotto dei 65 anni e in molti casi anche soggetti al di sotto dei 40 anni,

tanto da rappresentare la più frequente causa di morte tra gli uomini al di sopra dei 35 anni nel mondo occidentale.

D'altra parte alcune forme di iperlipidemia (la iperlipidemia familiare combinata, la iperlipidemia di tipo III e la ipertrigliceridemia familiare) si esprimono soltanto nell'età adulta per cui una valutazione del profilo lipidico nell'adolescenza o in giovane età ha uno scarso valore prognostico. E' ovvio che un aspetto molto importante nella strategia di popolazione, specialmente nei giovani, è quello di prevenire l'aumento delle variabili di rischio con l'età (quali l'ipertensione e l'iperlipidemia) ma soprattutto quello di eliminare le abitudini a rischio (per esempio fumo, sedentarietà) attraverso opportune modificazioni dello stile di vita. Quando si identificano per la prima volta fattori di rischio in soggetti anziani potrebbe risultare più appropriato un trattamento meno aggressivo per privilegiare il trattamento dietetico e non farmacologico (fumo ed esercizio fisico principalmente).¹⁰⁶

Sesso: il rischio di cardiopatia ischemica è più alto negli uomini che nelle donne, specialmente nei giovani adulti, sebbene la differenza tenda ad assottigliarsi dopo la menopausa. Ciò nonostante bisogna valutare nelle donne giovani, specialmente se fumatrici, l'effetto potenziante di alcune preparazioni di contraccettivi orali.¹⁰⁷⁻¹⁰⁸

Storia familiare: è noto che la cardiopatia ischemica tende a presentarsi con frequenza nello stesso nucleo familiare. Per questo motivo una storia familiare positiva per cardiopatia ischemica giustifica una maggiore attenzione ai fattori di rischio in particolar modo nei casi in cui è presente storia di cardiopatia ischemica precoce (quale un evento coronarico nel padre/fratello prima dei 55 anni o nella madre/sorella prima dei 60 anni). Un'attenta raccolta dell'anamnesi familiare è di fondamentale importanza per la definizione del rischio coronarico.

Altri fattori di rischio coronarico modificabili

La cardiopatia ischemica è multifattoriale: ciò significa che tutti i fattori di rischio modificabili devono ricevere attenzione per definire il rischio individuale di malattia coronarica.¹⁰⁹⁻¹¹¹ Essi sono particolarmente importanti in quanto suscettibili di intervento non farmacologico e farmacologico, e sono: fumo di sigaretta, ipertensione arteriosa, diabete mellito, sedentarietà, obesità, iperuricemia, stress, iperomocisteinemia, iperfibrinogenemia.

Fumo: oltre al rischio di infarto miocardico e di ictus cerebrale, il fumo è associato anche arteriopatie periferiche gravi.¹¹² Il rischio di mortalità per patologie cardiovascolari nei fumatori aumenta da tre a nove volte.¹¹³⁻¹¹⁶ Il fumo ha un effetto sinergico con altri fattori di rischio (diabete, ipertensione) nell'aumentare esponenzialmente la mortalità cardiovascolare.¹¹⁷

L'associazione è meno evidente nella donna che nell'uomo; tuttavia, in donne di oltre 35 anni che assumono contraccettivi orali, il fumo comporta certamente un netto aumento del rischio cardiovascolare.¹¹⁸

Ipertensione arteriosa: l'ipertensione arteriosa aumenta notevolmente il rischio di infarto miocardico e ictus cerebrale. Il paziente iperteso, specialmente se fumatore, richiede non soltanto un trattamento mirato della patologia, ma anche una particolare attenzione ai suoi livelli plasmatici di lipidi in considerazione dell'effetto additivo sul rischio di cardiopatia ischemica. L'ipertensione arteriosa aumenta il rischio cardiovascolare indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio, con cui, peraltro, essa tende a coesistere.¹¹⁹⁻¹²⁰ Nei casi in cui l'ipertensione sia associata a ipercolesterolemia, all'obesità, all'iperfibrinogenemia o al fumo di sigaretta, il rischio cardiovascolare aumenta esponenzialmente. Pertanto, è assolutamente necessario tentare un approccio integrato alla correzione di tutti i fattori di rischio. L'ipertensione arteriosa non dà generalmente segni e sintomi specifici; il controllo dell'ipertensione arteriosa sia sisto-diastolica che sistolica isolata riduce l'incidenza di complicanze cardiovascolari.

Diabete mellito: il diabete mellito aumenta notevolmente il rischio di infarto miocardico, ictus cerebrale e arteriopatia periferica, sia perché l'iperglicemia di per sé danneggia direttamente il sistema cardiovascolare accelerando l'arteriosclerosi, sia perché spesso si associa a dislipidemia. Indipendentemente da altri fattori di rischio il diabete conferisce un rischio doppio o anche maggiore di cardiopatia ischemica, da cui deriva che l'iperlipidemia, il fumo, e l'ipertensione vanno attentamente ricercati e corretti nel paziente diabetico.¹²¹⁻¹²³ Il rischio è analogo nel diabete insulino-dipendente e in quello non insulino-dipendente, ed è particolarmente evidente nei soggetti giovani e nelle donne.¹²⁴ L'adozione di una dieta adeguata, volta anche a minimizzare le alterazioni lipidiche spesso associate, e l'eliminazione di altri fattori di rischio contribuiscono a contenere il rischio cardiovascolare in questi pazienti.

Sovrappeso (Indice di massa corporea $>25 \text{ kg/m}^2$): il sovrappeso comporta un rischio aumentato di cardiopatia ischemica e l'obesità marcata (Indice di massa corporea $>30 \text{ kg/m}^2$ ovvero peso attuale superiore del 20-30% del peso ideale) costituisce un fattore di rischio indipendente.¹²⁵⁻¹²⁶ Il controllo del peso corporeo si giustifica di per sé ma si deve ricordare che la riduzione ponderale influenza positivamente i livelli anomali di lipidi ematici, l'ipertensione arteriosa, la iperuricemia e il diabete mellito non insulino dipendente. I soggetti obesi sono a rischio elevato di patologie cardiovascolari, in quanto l'obesità aumenta il lavoro cardiaco e favorisce l'insorgenza di diabete, ipercolesterolemia e ipertensione arteriosa. Anche il tipo di distribuzione del tessuto adiposo è importante: infatti, è stato dimostrato che l'accumulo di grasso nell'addome (obesità androide) è associato a un rischio coronarico particolarmente elevato.¹²⁷⁻¹²⁹

Sedentarietà: l'inattività fisica aumenta il rischio di patologie cardiovascolari, in quanto favorisce l'obesità e l'insorgenza di dislipidemie. E' stato dimostrato che soggetti che

si sottopongono regolarmente ad attività fisica presentano una bassa incidenza di mortalità cardiovascolare.¹³⁰⁻¹³¹

Iperuricemia: è ancora incerta la sua importanza come fattore di rischio cardiovascolare nel sesso maschile;¹³² nelle donne, invece, alti livelli di acido urico sono risultati significativamente associati a un rischio aumentato di cardiopatia ischemica indipendentemente dall'utilizzo di antipertensivi e diuretici, dalla pressione arteriosa diastolica e dal sovrappeso; sempre nelle donne è stata dimostrata una relazione del tipo dose-risposta: per ogni aumento di 1 mg/dL di acido urico plasmatico il rischio di mortalità per cardiopatia ischemica aumenta di 1,48 (CI 95%; 1,3-1,7).¹³³

Stress, vita emotiva e comportamento: lo stress psichico o emotivo può provocare l'insorgenza di eventi ischemici coronarici conclamati e di morte improvvisa in soggetti a rischio.¹³⁴⁻¹³⁵ Fattori psicosociali, quali la depressione e la mancanza di sostegno sociale, sono fattori eziologici e prognostici indipendenti di cardiopatia ischemica.¹³⁶

Iperomocisteinemia: l'iperomocisteinemia probabilmente favorisce l'aterogenesi interferendo con i complessi sistemi antitrombotici propri delle cellule endoteliali. L'omocisteina plasmatica (aminoacido sulfidrilico derivato dalla conversione metabolica della metionina) è particolarmente elevata nella omocistinuria (rara patologia ereditaria autosomica recessiva) caratterizzata, nella forma omozigote, da alterazioni oculari e neurologiche e, in particolare, dall'insorgenza di complicanze aterosclerotiche in età giovanile: molti pazienti omocistinurici muoiono di infarto miocardico prima dei 20 anni.

L'attenzione dei ricercatori, specialmente in vista di possibili interventi terapeutici, si è spostata alle ben più frequenti forme di iperomocisteinemia moderata (evidenziabile sulla base di livelli plasmatici moderatamente aumentati di omocisteina a digiuno o dopo carico con metionina), causata dalla forma eterozigote di questo difetto, o da altre anomalie congenite omozigoti meno gravi o da squilibri dietetici (scarso apporto vitaminico con la dieta).

L'iperomocisteinemia moderata è associata a un rischio elevato di cardiopatia ischemica e vasculopatia cerebrale e periferica; un aumento di omocisteina sierica di 5 mol/litro sembra equivalere, in termini di rischio coronarico, a un aumento di circa 20 mg/dl della colesterolemia totale.¹³⁷⁻¹⁴⁰ E' probabile che riducendo i livelli plasmatici di omocisteina con interventi dietetici o farmacologici (vitamina B6 50 mg/die, acido folico 0,5 mg/die più eventualmente la vitamina B12 1 mg/die) si riduca il rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare. La vitamina B6 (o piridossina) è indispensabile per la sintesi di numerosi enzimi; gli etilisti e i soggetti sottoposti a diete restrittive sono a rischio di carenza di B6. Il fabbisogno medio è di circa 3 mg al giorno; alimenti ricchi in piridossina sono il germe di grano, i fiocchi d'avena, noci, nocciole, banane e avocado. Allo stesso modo, un introito di acido folico inferiore a 250 mcg/die può comportare iperomocisteinemia, al contrario un apporto superiore a 400 mcg/die assicura

una omocisteinemia normale. L'acido folico è molto abbondante nelle verdure a foglie scure, nel lievito, nel germe di grano e nei fagioli.

Iperfibrinogenemia: studi epidemiologici hanno dimostrato che livelli elevati di fibrinogeno plasmatico sono associati ad un'aumentata incidenza di infarto miocardico, ictus cerebrale e morte cardiovascolare, indipendentemente da altri fattori di rischio.¹⁴¹⁻¹⁴⁴ Sia fattori genetici (immodificabili) sia ambientali (per esempio il fumo di sigaretta) contribuiscono all'iperfibrinogenemia. La sospensione del fumo e l'aumento dell'attività fisica favoriscono la riduzione dei livelli di fibrinogenemia, così come una corretta alimentazione e alcuni farmaci.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷

Appendice 3

La banca dati delle linee guida internazionali disponibili sulle dislipidemie

Cosa sono e a cosa servono le linee guida

Lo sviluppo delle conoscenze scientifiche in medicina, parallelamente allo sviluppo tecnologico applicato alla diagnosi ed alla terapia, offrono al medico una notevole possibilità di scelta degli strumenti da utilizzare nella soluzione dei problemi clinici. La diagnostica per immagini e le terapie farmacologiche di molte condizioni cliniche hanno ampliato e potenziato l'insieme delle opzioni diagnostico-terapeutiche disponibili. Per il medico muoversi tra questa molteplicità di strumenti può significare prendere decisioni caratterizzate da un elevato grado di complessità e di variabilità che vanno dall'attuare interventi che tengono conto dei criteri di efficacia clinica, economicità e soddisfazione del paziente, al praticare interventi inefficaci con dispendio di risorse e rischi per i pazienti.

La limitazione delle risorse disponibili, la constatazione di un'ampia variabilità clinica (che presuppone inappropriata di buona parte degli interventi), il desiderio di offrire (il medico) o ricevere (il paziente) le cure che si sono dimostrate più efficaci rendono indispensabile il tentativo di avvicinare la pratica medica alle prove scientifiche di efficacia disponibili.

La mole e la complessità della produzione scientifica rendono difficile alla maggior parte dei medici e degli altri operatori sanitari l'accesso, la selezione e l'interpretazione delle scoperte scientifiche importanti per la pratica clinica al fine di una rapida integrazione delle nuove conoscenze nella propria attività quotidiana.

Per tentare di rispondere a siffatte esigenze sono nate in tutto il mondo autorevoli attività di servizi dedicate alla estrazione, interpretazione e sintesi, con metodologia esplicita e rigorosa, dei risultati della ricerca di alta qualità. Tale attività ha reso possibile la costruzione di linee guida per assistere il medico e il paziente in specifiche circostanze cliniche sull'efficacia e sull'appropriatezza d'uso di strumenti diagnostici, terapeutici e prognostici.¹⁴⁸

Le linee guida non sono:

- semplici *protocolli* da seguire o applicare rigidamente;
- non sono strumenti amministrativi finalizzati al *contenimento dei costi*;
- non sono strumenti burocratici per *controllare* i comportamenti degli operatori sanitari.

Le linee guida, invece, sono utili strumenti per:

- garantire l'efficacia e l'appropriatezza della pratica clinica;

- per ridurre la variabilità dei comportamenti clinici con il conseguente sovra o sotto-utilizzo delle risorse e delle prestazioni sanitarie;
- per aggiornare e informare correttamente gli operatori sanitari e i cittadini.¹⁴⁹⁻¹⁵⁰

Una linea guida di buona qualità deve rispettare alcuni requisiti essenziali:

- il gruppo di lavoro deve essere multidisciplinare;¹⁵¹⁻¹⁵²
- la metodologia di ricerca sistematica delle prove di efficacia disponibili nella letteratura scientifica e le banche dati utilizzate devono essere denunciate;¹⁵³⁻¹⁵⁴
- la «forza» di ogni singola raccomandazione in essa contenuta e il «livello delle prove scientifiche» sulle quali si basa devono essere dichiarate esplicitamente;¹⁵⁵
- la pubblicazione deve rispettare i criteri minimi di chiarezza, flessibilità e applicabilità, e deve prevedere già un possibile aggiornamento nel tempo;¹⁵⁶
- la disseminazione e implementazione della linea guida devono essere previste fin dalla sua produzione e tener conto del contesto e degli obiettivi da raggiungere anche attraverso l'esplicitazione di indicatori di valutazione e monitoraggio).¹⁵⁷⁻¹⁵⁸

Cos'è e a cosa serve una banca dati di linee guida

Negli ultimi venti anni, nella maggior parte dei paesi occidentali, si è avuta una enorme produzione di linee guida da parte di società scientifiche o gruppi di esperti del settore e da parte di organismi nazionali deputati alla produzione o al coordinamento di linee guida. La creazione di una banca dati resa pubblica e di facile accesso ai diversi attori (operatori sanitari, pazienti/cittadini e manager decisori) rappresenta una soluzione per molte delle difficoltà che si incontrano nella individuazione, nel reperimento e nella valutazione critica e comparata delle linee guida esistenti. In altre parole, se le linee guida devono essere una soluzione al problema della mole degli studi originali disponibili e della loro corretta interpretazione, una banca dati di linee guida deve essere uno strumento che semplifica le ricerche e il reperimento delle linee guida e che serve anche per un primo giudizio sulla affidabilità in termini di valutazione comparata e sulla possibile trasferibilità. Un esempio di ciò è disponibile nel sito italiano del «Programma Nazionale Linee Guida» finanziato dall'Istituto superiore di sanità.¹⁵⁹

La Banca dati italiana di linee guida, costruita a partire dal modello della National Guideline Clearinghouse^{TM160} (NGC) statunitense della Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (già Agency for Health Care Policy and Research [AHCPR]) in collaborazione con la American Medical Association e la American Association of Health Plans, è uno strumento di raccolta e pre-digestione clinico/metodologica della gran mole di documenti pubblicati a disposizione dei ricercatori, ma soprattutto degli operatori sanitari del *front-line* che devono poter contare su prodotti utili ed elastici e,

cosa non secondaria nel nostro paese, in lingua italiana. Per ogni singola linea-guida sono stati sviluppati strumenti di valutazione in forma di *check-list* che hanno permesso di valutare i principali aspetti metodologici di una linea guida (in modo analogo a quanto è possibile fare per i singoli studi originali) e la validità delle raccomandazioni e sulle loro diverse implicazioni al fine di favorire una lettura più critica e consapevole; tutte le principali raccomandazioni sono state tradotte in italiano.

La banca dati sulle dislipidemie

È stata prodotta, ad opera dell'Unità Operativa affidata al CeVEAS¹⁶¹ nell'ambito del Progetto Nazionale Linee Guida, una comparazione sinottica delle principali raccomandazioni delle linee guida di buona qualità sulle dislipidemie prodotte negli ultimi cinque anni (dal 1996 in poi) sia nell'ambito della prevenzione primaria sia in quello della prevenzione secondaria; è riportato, ove disponibile, il collegamento ipertestuale con il documento originale. Il vantaggio di tavole sinottiche è soprattutto quello di rendere immediatamente consapevole il lettore di quali siano le linee guida che:

- contengono la categoria di interesse del lettore (per esempio diagnosi o terapia o prognosi/valutazione del rischio);
- sono prodotte da organismi italiani o stranieri;
- hanno raggiunto un buon punteggio alla valutazione metodologica;
- si occupano di prevenzione primaria o secondaria o di entrambe;
- hanno utilizzato uno schema di *grading* delle raccomandazioni valido e condivisibile;
- mettono a disposizione del lettore la versione integrale del documento originale attraverso un collegamento ipertestuale.

Il criterio metodologico utilizzato per considerare una linea guida valida e riproducibile ha comportato l'assegnazione di un punteggio di tipo analogico, ovvero da un punteggio minimo pari a tre segni meno (- - -) fino ad un punteggio massimo pari a tre segni più (+++) con la possibilità di punteggi intermedi (per esempio +- oppure + -). Ogni segno + viene assegnato per ciascun criterio di buona qualità metodologica soddisfatto, e cioè:

1. la composizione multidisciplinare del gruppo di lavoro che ha prodotto la linea guida, in virtù della maggiore generalizzabilità e trasferibilità nella pratica clinica delle raccomandazioni prodotte;
2. la presenza di uno schema esplicito di graduazione del livello di evidenza e della forza delle raccomandazioni (schema di *grading*), le raccomandazioni cliniche che scaturiscono dall'analisi critica delle evidenze scientifiche riflettono, infatti, il tipo/qualità degli studi originali;
3. la presenza della bibliografia e di un sistema esplicito di raccolta e valutazione degli

studi primari e di consultazione delle banche dati principali, la ricerca delle evidenze scientifiche deve avvenire in maniera sistematica e riproducibile, esplicitando i metodi utilizzati per evitare che ricerche bibliografiche relative allo stesso argomento producano prodotti diversi.

Le caratteristiche di particolare pregio delle linee guida sono sintetizzate nel commento finale della sinossi metodologica. L'esplicitazione dei sistemi di monitoraggio e valutazione di impatto della linea-guida (indicatori) e l'illustrazione delle strategie di implementazione rivestono un ruolo cruciale nel determinare il successo delle raccomandazioni sul piano di un miglioramento sia della efficacia e dell'appropriatezza clinica sia dell'efficienza organizzativa. Particolare importanza è stata attribuita alla forma editoriale dei documenti tanto da meritare un commento conclusivo a se stante inserito alla fine della sinossi di valutazione clinica.

E' senz'altro non secondario fornire strumenti di lavoro (prima che di studio o aggiornamento), quindi, sono state segnalate le caratteristiche di buona fruibilità delle linee guida analizzate per quanto riguarda la brevità del testo e la presenza di utili *flow-chart* o schemi riassuntivi delle principali raccomandazioni.

La Banca dati è disponibile per la lettura e la stampa nel sito Internet del Programma Nazionale Linee Guida all'indirizzo **www.pnlg.it**.

Bibliografia

Bibliografia documento

1. Martin MJ, Hutley SB, Browner WS *et al.* Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361,662 men. *Lancet* 1986; 2: 933-36.
2. Collins R, Peto R, MacMahon S, Herbert P, Fiebach NH, Eberlein KA *et al.* Blood pressure, stroke, and coronary heart disease- Part 2: short term reduction in blood pressure: overview of randomised drug trials. *Lancet* 1990; 335: 827-38.
3. Law MR, WaldNJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994; 308: 367-72.
4. Haq IU, Ramsay LE, Pickin DM *et al.* Lipid-lowering for prevention of coronary heart disease: what policy now? *Clin Sci* 1996; 91: 399-13.
5. Johannsen M. Cost effectiveness of hypertension treatment in Sweden. *PharmacoEconomics* 1995; 7: 242-50.
6. Pickin DM, Payne JN, Haq IU *et al.* HMG CoA reductase inhibitor treatment in the prevention of coronary heart disease. Trent Institute for Health Service Research. Working Group on Acute Purchasing. Guidance notes for purchasers 96/04.
7. Grover SA, Lowensteyn I, Esrey KL, Steinert Y, Joseph L, Abrahamovicz M. Do doctors accurately assess coronary risk in their patients? Preliminary results of the coronary health assessment study. *BMJ* 1995; 310: 975-78.
8. Menotti A, Keys A, Blackburn H *et al.* Comparison of multivariate predictive power of major risk factors for coronary heart disease in different countries: results from eight nations of the Seven Countries Study, 25-year follow-up. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 69-75.
9. Anderson KV, Odell PM, Wilson PWF, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991; 121: 293-98.
10. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-47.
11. *Prevention of coronary heart disease in clinical practice.* Recommendations of the second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-503.
12. Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, Evaluation, and Treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993; 269: 3015-23.
13. Jackson R. Updated New Zealand cardiovascular disease risk-benefit prediction chart. *BMJ* 2000; 320: 709-10.
14. Ramsay LE, Haq IU, Jackson PR, Yeo WW, Pickin DM, Payne JN. Targeting lipid-lowering drug therapy for primary prevention of coronary disease: an updated Sheffield table. *Lancet* 1996; 348: 387-88.
15. Leaverton PE, Sorlie PD, Kleinman JC *et al.* Representativeness of the Framingham risk model for coronary heart disease mortality: a comparison with a national cohort. *J Chron Dis*

1987; 46: 775-84.

16. Robson J. Information needed to decide about cardiovascular treatment in primary care. *BMJ* 1997; 314: 277-80.

17. Chambless LE, Dobson AJ, Patterson CC *et al.* On the use of a logistic risk score in predicting risk of coronary heart disease. *Statistics in Medicine* 1990; 9: 385-96.

18. Haq IU, Ramsay LE, Yeo WW, Jackson PR, Wallis EJ. Is the Framingham risk function valid for northern European populations? A comparison of method for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart* 1999; 81: 40-46.

19. Ramachandran S, French JM, Vanderpump MPJ, Croft P, Neary RH. Should treatment recommendations for lipid lowering drugs be based on absolute coronary risk or risk reduction? *BMJ* 2000; 320: 677-79.

20. Schulte H, Assmann G. CHD risk equation, obtained from the Framingham heart study, applied to the PROCAM study. *Cardiovasc Risk Factors* 1991; 1: 126-33.

21. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Baseline risk factors and their association with outcome in the West of Scotland coronary prevention study. *Am J Cardiol* 1997; 79: 756-62.

22. Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000; 21: 365-70 .

23. Laurier D, Phong Chau N, Cazelles B *et al.* PVC-METRA Group. Estimation of CHD risk in a French working population using a modified Framingham model. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 1353-64.

24. Assmann G ed. Results and conclusions of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) Study. In: *Lipid metabolism disorders and coronary heart disease: primary prevention, diagnosis and therapy guidelines for general practice*. Munchen, MMV-Medizin-Verlag, 1993.

25. Menotti A, Lanti M, Puddu, Kromhout D. Coronary heart disease incidence in northern and southern European populations: a reanalysis of the Seven Countries Study for a European coronary risk chart. *Heart* 2000; 84: 238-44.

26. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I *et al.* Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-07.

27. Haq IU, Jackson PR, Yeo WW, Ramsay LE. Sheffield risk and treatment table for cholesterol lowering for primary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1995; 346: 1467-71.

28. Davey Smith G, Song F, Sheldon TA. Cholesterol lowering and mortality: the importance of considering initial level of risk. *BMJ* 1993; 306: 367-73.

29. Robson J, Boomla K, Hart B, Feder G. Estimating cardiovascular risk for primary prevention: outstanding questions for primary care. *BMJ* 2000; 320: 702-04.

30. Jackson R. Guidelines on preventing cardiovascular disease in clinical practice. *BMJ* 2000; 320: 659-61.

31. Mulrow CD, Cornell JA, Herrera CR, Kadri A, Farnett L, Aguilar C. Hypertension in the elderly: Implications and generalizability of randomised trials. *JAMA* 1994; 272: 1932-38.

32. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: metanalysis of randomised controlled trials. *JAMA* 1999; 282: 2340-46.
33. MacMahon S, Rogers A. The effects of antihypertensive treatment on vascular disease: re-appraisal of the evidence in 1993. *J Vasc Med Biol* 1993; 4: 265-71.
34. Giampaoli S, Panico S, Palmieri L, Magrini N, Ferrario M, Pede S e Vanuzzo D. L'identificazione degli individui ad elevato rischio coronarico nella popolazione italiana: Indicazioni dall'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare. *Italian Heart Journal* 2001; 2(10): 1098-106.
35. Giampaoli S. et al.: Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare: risultati preliminari. *Giornale Italiano di Cardiologia*, 1999; 29S: 19-22.
36. Seccareccia F. et al: Fumo e prevenzione delle malattie cardiovascolari in Italia. *Italian Heart Journal Suppl.* 2000, 1: 910-18.
37. Giampaoli S. et al: I fattori di rischio cardiovascolare in Italia: una lettura in riferimento al Piano Sanitario Nazionale 1998-2000. *Giornale Italiano di Cardiologia*, 1999; 29: 1463-71.
38. Giampaoli S et al: Fattori di rischio cardiovascolare della donna in menopausa. *Italian Heart Journal. Suppl* 2000, 1: 1180-87.
39. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An update coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83: 356-62.
40. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 312-18.
41. Odell PM, Anderson KM, Kannel WB. New models for predicting cardiovascular events. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 583-92.
42. Rose G. *Le strategie della medicina preventiva*. Il pensiero scientifico, Roma 1996, pp.128.
43. British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, British Diabetic Association. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice: summary. *BMJ* 2000; 320: 705-08 .
44. Wallis EJ, Ramsay LE, Haq IU, Ghahramani P, Jackson PR, Rowland-Yeo K, et al. Coronary and cardiovascular risk estimation for primary prevention: validation of a new Sheffield table in the 1995 Scottish Health Survey population. *BMJ* 2000; 320: 671-76.
45. Mortality Statistics: *Cause*, 1995. Series DH2; 22. London: The Stationary Office, 1997.
46. OHE. *Coronary heart disease. The need for action*. London: Office of Health economics, 1990.
47. Davey Smith G. Secular trends in coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 1997; 336: 224-25.
48. Corti M-C, Guralnik JM, Salive ME, et al. Clarifying the direct relation between total cholesterol levels and death from coronary heart disease in older persons. *Ann Int Med* 1997; 126: 753-60.
49. Jacobs DR, Herbert B, Schreiner PJ, et al. Reduced cholesterol is associated with recent minor illness. The CARDIA study. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 558-64.
50. Davey Smith G, Shipley MJ, Marmot MGM, et al. Plasma cholesterol concentrations and mortality in the Whitehall study. *JAMA* 1992; 267: 70-76.
51. Castelli WP, Anderson K, Wilson PW et al. Lipids and risk of coronary heart disease. The

- Framingham Study. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 23-28.
52. LaRosa JC, Hunninghake D, Bush D *et al.* The cholesterol facts: a summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. *Circulation* 1990; 81: 1721-33.
53. Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP *et al.* Serum total cholesterol and log-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *JAMA* 1995; 274: 131-36.
54. Assmann G, Cuilen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998; 19: A2-A11.
55. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213-19.
56. Simons LA. Inter-relations of lipids and lipoproteins with coronary artery disease. Mortality in 19 countries. *Am J Cardiol* 1986; 57: 5G-10G.
57. Chen Z, Peto R, Collins R *et al.* Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *BMJ* 1991; 303: 276-82.
58. Ebrahim S, Davey Smith G. Systematic review of randomised controlled trials of multiple risk factor interventions for preventing coronary heart disease. *BMJ* 1997; 314: 1666-74.
59. Brunner E, White I, Thorogood M, *et al.* Can dietary interventions change diet and cardiovascular risk factors? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Pub Health* 1997; 87: 1415-22.
60. Ebrahim S, Davey Smith G. *Health promotion in older people for the prevention of coronary heart disease and stroke.* Health promotion effectiveness reviews series, no 1. London: Health Education Authority. London 1996.
61. Ferro-Luzzi A, Strazzullo P, Scaccini C, *et al.* Changing the Mediterranean diet: effect on blood lipids. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 1027.
62. Enholm C, Huttunen JK, Pietinen P, *et al.* Effect of diet on serum lipoprotein in a population with a high risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1982; 307: 850.
63. Clarke R, Frost C, Collins R, *et al.* Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *BMJ* 1997; 314: 112-17.
64. Neil HAW, Roe L, Godlee RJ, *et al.* Randomised controlled trial of lipid lowering advice in general practice: the effect on serum lipids, lipoproteins and antioxidants. *BMJ* 1995; 310: 569-73.
65. Durrington PN. Dietary fat and coronary heart disease. In Poulter N, Sever P, Thom S. (Eds) *Cardiovascular Disease. Risk factors and Intervention.* Radcliffe Medical press, Oxford. 1993, pp.119-128.
66. Anderson J, Johnstone B, Cook-Nevell M. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med* 1995; 333: 276-82.
67. Burr MI, Fehily AM, Gilbert JF, *et al.* Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on

- death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; II: 757-61.
68. Burr ML, Holliday RM, Fehily AM, Whitehead PJ. Haematological prognostic indices after myocardial infarction: evidence from the diet and reinfarction trial (DART). *Eur Heart J* 1992; 13: 166-70.
69. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione Trial. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
70. De Longheril M, Salen P, Monjaud I, *et al.* The diet heart hypothesis in secondary prevention of coronary heart disease. *Eur J Pub Health* 1997; 18: 13-18.
71. De Longheril M, Renaud S, Mamelle N, *et al.* Mediterranean alpha-linoleic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1993; 343: 1454-59.
72. Keys A. Mediterranean diet and public health: personal reflections. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 1321S-1323S.
73. Willett WC. Diet and health: what should we eat? *Science* 1994; 264: 532-37.
74. Riccardi G, Ciardullo AV. Dietary fibre in the prevention of cardiovascular disease. *Adv Exp Med Biol* 1993; 348: 99-104.
75. Kushi LH, Lenart EB, Willett WC. Health implications of Mediterranean diets in light of contemporary knowledge. 1. Plant foods and dairy products. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 1407S-1415S (http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7754996&dopt=Abstract)
76. Kushi LH, Lenart EB, Willett WC. Health implications of Mediterranean diets in light of contemporary knowledge. 2. Meat, wine, fats, and oils. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 1416S-1427S (http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7754996&dopt=Abstract)
77. Rivellese AA, Ciardullo AV. *Mediterranean diet: myth or reality?* In: Halpern M.J. (ed.) «Molecular biology of atherosclerosis. Proceedings of the 57th European Atherosclerosis Society Meeting.» JOHN LIBBEY & COMPANY Ltd 1992, pp 213-14.
78. Trichopoulou A, Lagiou P. Healthy traditional Mediterranean diet: an expression of culture, history, and lifestyle. *Nutr Rev* 1997; 55: 383-9 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9420448&dopt=Abstract).
79. Ferro-Luzzi A, Branca F. Mediterranean diet, Italian-style: prototype of a healthy diet. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 1338S-1345S (http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7754985&dopt=Abstract).
80. Hooper L, Summerbell CD, Higgins JPT, Thompson RL, Clements G, Capps N, Davey Smith G, Riemersma RA, Ebrahim S. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software.
81. Cucherat M, Lievre M, Gueyffier F. Bénéfices cliniques del traitements hypocholestérolémiants. Méta-analyse del essais thérapeutiques randomisés. *Presse Med* 2000; 29: 965-76.
82. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention

- Trial Results: I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: 351-64.
83. Carlson L, Danielson M, Exberg I. Reduction of myocardial reinfarction by the combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Atherosclerosis* 1977; 28: 81-86.
84. Manninen V, Elo MO, Frick MH *et al.* Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA* 1988; 260: 641-51.
85. Anonymous. WHO cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease with clofibrate to lower serum cholesterol: final mortality follow-up. *Lancet* 1984; II: 600-04.
86. The Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975; 231: 360-81.
87. Anonymous. Trial of clofibrate in the treatment of ischaemic heart disease. Five years study by a group of physicians of the Newcastle upon Tyne region. *BMJ* 1971; 4: 767-75.
88. Report of the Research Committee of the Scottish Society of Physicians. Ischaemic heart disease: a secondary prevention trial using clofibrate. *BMJ* 1971; 4: 775-84.
89. Rubins HB, Robins SJ, Collins D *et al.* Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 303-04.
90. Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2000; 321: 1-5.
91. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, *et al.* Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS, Air Force/Texas coronary atherosclerosis prevention study. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
92. Scandinavian Simvastatin Survival Study group. Randomized controlled trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-89.
93. Sacks F, Pfeffer M, Moya L, *et al.* The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-09.
94. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Heart Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
95. Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, Braunwald E, Cobbe S, Hawkins CM, Keech A, Packard C, Simes J, Byington R, Furberg CD. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the prospective pravastatin pooling project. *Circulation* 2000; 102: 1893-900.
96. Gould AL, Roussouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation* 1998; 97: 946-52.
97. Probstfield JL, Pignone M. What are the effects of lowering cholesterol concentration in asymptomatic people? *Clinical Evidence* 2001; 4: 69-70.
98. Buchwald H, Campos CT, Boen JR, *et al.* Gender-based mortality follow up from the Pro-

- gram on the Surgical Control of the Hyperlipidaemias (POSCH) and meta-analysis of the lipid intervention trials. Women in the POSCH and other lipid trials. *Ann Surg* 1996; 224: 486-98.
99. Kane JP, Malloy MJ, Ports TA, Phillips NR, Diehl JC, Havel RJ. Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens. *JAMA* 1990; 264: 3007-12.
100. NHS Centre for Reviews and Dissemination - University of York. Cholesterol and coronary heart disease; screening and treatment. *Effective Health Care* 1998; 4: 1-16.
101. Miettinen TA, Pyorala K, Olsson AG, *et al.* Cholesterol-lowering in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris. Findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1997; 96: 4211-18.
102. Tonkin A. A long term intervention with pravastatin in Ischaemic Heart Disease. Preliminary results. American Heart Association meeting, November 1997.
103. Byington RP, Jukema JW, Salonen JT, *et al.* Reduction in cardiovascular events during pravastatin therapy. *Circulation* 1995; 92: 2419-25.
104. Ebrahim S, Davey Smith G, McCabe CCC, *et al.* What role for statins? A review and economic model. *Health Technology Assessment* 1999; 3: 19; 1-91.
105. Collins R, Peto R, Armitage J. The MRC/BHF Heart Protection Study: preliminary results. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 53-56.

Bibliografia Appendice 2

106. Beckett N, Nunes M, Bulpitt C. Is it advantageous to lower cholesterol in the elderly hypertensive? *Cardiovasc Drugs Ther* 2000; 14: 397-405.
107. Mehilli J, Kastrati A, Dirschinger J, Bollwein H, Neumann FJ, Schomig A. Differences in prognostic factors and outcomes between women and men undergoing coronary artery stenting. *JAMA* 2000; 284: 1799-805.
108. Abramov D, Tamariz MG, Sever JY, Christakis GT, Bhatnagar G, Heenan AL, Goldman BS, Fremes SE. The influence of gender on the outcome of coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 2000; 70: 800-05.
109. Shaper AG, Pocock SJ, Phillips AN, *et al.* A scoring system to identify men at high risk of heart attack. *Health Trends* 1987; 19: 37-39.
110. British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, British Diabetic Association. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice: summary. *BMJ* 2000; 320: 705-08.
111. Jackson R. Guidelines on preventing cardiovascular disease in clinical practice. *BMJ* 2000; 320: 659-61.
112. Price JF, Mowbray PI, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Relationship between

- smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J* 1999; 20: 344-53.
113. Jacobs EJ, Thun MJ, Apicella LF. Cigar smoking and death from coronary heart disease in a prospective study of US men. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2413-18.
114. D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, Ellison RC, Silbershatz H, Wilson PW, Hartz SC. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study. *Am Heart J* 2000; 139: 272-81.
115. Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *Am J Hypertens* 1994; 7: 7S-12S.
116. Freund KM, Belanger AJ, D'Agostino RB, Kannel WB. The health risks of smoking. The Framingham Study: 34 years of follow-up. *Ann Epidemiol* 1993; 3: 417-24.
117. D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB, Higgins M. Role of smoking in the U-shaped relation of cholesterol to mortality in men. The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 822-27.
118. Masson CL, Gilbert DG. Cardiovascular and mood responses to quantified doses of cigarette smoke in oral contraceptive users and nonusers. *J Behav Med* 1999; 22: 589-604.
119. Brown DW, Giles WH, Croft JB. Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart disease mortality and the effect of hypertension. *Am Heart J* 2000; 140: 848-56.
120. Kannel WB. Hypertension as a risk factor for cardiac events – epidemiologic results of long-term studies. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21 Suppl 2: S27-37.
121. Casiglia E, Zanette G, Mazza A, Donadon V, Donada C, Pizziol A, Tikhonoff V, Palatini P, Pessina AC. Cardiovascular mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A controlled study among 683 diabetics and 683 age- and sex-matched normal subjects. *Eur J Epidemiol* 2000; 16: 677-84.
122. Torffvit O, Agardh C. The prognosis for Type 2 diabetic patients with heart disease. A 10-year observation study of 385 patients. *J Diabetes Complications* 2000; 14: 301-06.
123. Turner RC, Millns H, Neil HAW, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998; 316: 823-28.
124. Yu CM, Lau CP, Cheung BM, Fong YM, Ho YY, Lam KB, Li LS. Clinical predictors of morbidity and mortality in patients with myocardial infarction or revascularization who underwent cardiac rehabilitation, and importance of diabetes mellitus and exercise capacity. *Am J Cardiol* 2000; 85: 344-49.
125. Kim KS, Owen WL, Williams D, Adams-Campbell LL. A comparison between BMI and Conicity index on predicting coronary heart disease: the Framingham Heart Study. *Ann Epidemiol* 2000; 10: 424-31.
126. Hu FB, Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Spiegelman D, Willett WC. Prospective study of major dietary patterns and risk of coronary heart disease in men. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 912-21.
127. Overweight, obesity, and health risk. National Task Force on the Prevention and Treat-

- ment of Obesity. *Arch Intern Med* 2000; 160: 898-904.
128. Brochu M, Poehlman ET, Ades PA. Obesity, body fat distribution, and coronary artery disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2000; 20: 96-108.
129. Brochu M, Poehlman ET, Savage P, Ross S, Ades PA. Coronary risk profiles in men with coronary artery disease: effects of body composition, fat distribution, age and fitness. *Coron Artery Dis* 2000; 11: 137-44.
130. Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. Physical activity and mortality in older men with diagnosed coronary heart disease. *Circulation* 2000; 102: 1358-63.
131. Sesso HD, Paffenbarger RS Jr, Lee IM. Physical activity and coronary heart disease in men: The Harvard Alumni Health Study. *Circulation* 2000; 102: 975-80.
132. Hisatome I, Saitoh M, Ogino K, Miyamoto J, Hoshio A, Ishiko R, Hasegawa J, Kotake H, Mashiba H. Differences in urate metabolism between normouricemia and hyperuricemia in coronary heart disease in man. *J Med* 1989; 20: 363-70.
133. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 637-44.
134. Ariyo AA, Haan M, Tangen CM, Rutledge JC, Cushman M, Dobs A, Furberg CD. Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly americans. *Circulation* 2000; 102: 1773-79.
135. Eaker ED, Pinsky J, Castelli WP. Myocardial infarction and coronary death among women: psychosocial predictors from a 20-year follow-up of women in the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 854-64.
136. Hemingway H, Marmot M. Psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease: systematic review of prospective cohort studies. *BMJ* 1999; 318: 1460-67.
137. Herzlich BC. Plasma homocyst(e)ine, folate, vitamin B6 and coronary artery disease risk. *J Am Coll Nutr* 1996; 15: 109-10.
138. Superko HR. New aspects of risk factors for the development of atherosclerosis, including small low-density lipoprotein, homocyst(e)ine, and lipoprotein(a). *Curr Opin Cardiol* 1995; 10: 347-54.
139. Genest JJ Jr, McNamara JR, Upson B, Salem DN, Ordovas JM, Schaefer EJ, Malinow MR. Prevalence of familial hyperhomocyst(e)inemia in men with premature coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1129-36.
140. Robinson K, Mayer E, Jacobsen DW. Homocysteine and coronary artery disease. *Cleve Clin J Med* 1994; 61: 438-50.
141. Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ. Update on fibrinogen as a cardiovascular risk factor. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 457-66.
142. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1139-47.

143. Bielak LF, Klee GG, Sheedy PF 2nd, Turner ST, Schwartz RS, Peyser PA. Association of fibrinogen with quantity of coronary artery calcification measured by electron beam computed tomography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2167-71.
144. Sonel A, Sasseen BM, Fineberg N, Bang N, Wilensky RL. Prospective study correlating fibrinopeptide A, troponin I, myoglobin, and myosin light chain levels with early and late ischemic events in consecutive patients presenting to the emergency department with chest pain. *Circulation* 2000; 102: 1107-13.
145. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000; 102: 21-27.
146. Marckmann P, Raben A, Astrup A. Ad libitum intake of low-fat diets rich in either starchy foods or sucrose: effects on blood lipids, factor VII coagulant activity, and fibrinogen. *Metabolism* 2000; 49: 731-35.
147. Sbarouni E, Melissari E, Kyriakides ZS, Kremastinos DT. Effects of simvastatin or hormone replacement therapy, or both, on fibrinogen, factor VII, and plasminogen activator inhibitor levels in postmenopausal women with proven coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2000; 86: 80-83.

Bibliografia Appendice 3

148. La definizione accettata di LINEA GUIDA è quella dell'Institute of Medicine del 1992: * raccomandazioni di comportamento clinico, prodotte attraverso un processo sistematico, allo scopo di assistere medici e pazienti nel decidere quali siano le modalità assistenziali più appropriate in specifiche circostanze cliniche. *Field MJ, Lohr KN (eds). *Guidelines for Clinical Practice: from development to use*. Institute of Medicine, National Academy Press, Washington, DC, 1992.
149. Grimshaw JM, Freemantle N, Wallace S, et al. Developing and Implementing Clinical Practice Guidelines. *BMJ* 1995; 4: 55-64.
150. Grimshaw JM, Russell IT. Achieving Health Gain through Clinical Guidelines II: ensuring guidelines change medical practice. *Quality in Health Care* 1994; 3: 45-52.
151. Shaneyfelt TM et al. Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature. *JAMA* 1999; 281: 1900-05.
152. Grilli R, Magrini N, Penna A, Mura G, Liberati A. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical appraisal. *Lancet* 2000; 355: 103-06.
153. Greenhalgh T. Papers that Summarise Other Papers—systematic reviews and meta-analysis. *BMJ* 1997; 315: 672-75.
154. Shekelle PG et al. Clinical guidelines: Developing guidelines *BMJ* 1999; 318: 527-30.
155. US Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) (1993) Program Note: clinical

practice guidelines development, AHCPR publication no. 93-0023, US Department of Health and Human Services.

156. Wise CG, Billi JE. A Model for Practice Guideline Adaptation and Implementation: empowerment of the physician. *Journal on Quality Improvement* 1995; 21: 465–76.

157. Haines A, Feder G. Guidance on Guidelines—writing them is easier than making them work. *BMJ* 1992; 305: 785–86.

158. Forrest D, Hoskins A, Hussey R. Clinical Guidelines and their Implementation. *Postgraduate Medical Journal* 1996; 72: 19–22.

159. indirizzo Internet: <http://www.pnlg.it>

160. indirizzo Internet: <http://www.guideline.gov>

161. Centro per la Valutazione della Efficacia della Assistenza Sanitaria (CeVEAS) dell'Azienda USL di Modena (<http://www.ceveas.it>).

Il Programma nazionale per le linee guida (PNLG)

In Italia, l'elaborazione di linee guida e di altri strumenti di indirizzo finalizzati al miglioramento della qualità dell'assistenza avviene all'interno del Programma nazionale per le linee guida (PNLG), previsto dal Piano sanitario nazionale 1998-2000 e DL 229/99.

Questi documenti propongono l'adozione di linee guida come richiamo all'utilizzo efficiente ed efficace delle risorse disponibili e come miglioramento dell'appropriatezza delle prescrizioni.

Con queste finalità prende il via quindi il Programma nazionale per le linee guida, coordinato dall'Istituto superiore di sanità (ISS) e dall'Agenzia per i servizi sanitari regionali (ASSR) con i compiti specifici di:

- *produrre informazioni utili a indirizzare le decisioni degli operatori, clinici e non, verso una maggiore efficacia e appropriatezza, oltre che verso una maggiore efficienza nell'uso delle risorse;*
- *renderle facilmente accessibili;*
- *seguirne l'adozione esaminando le condizioni ottimali per la loro introduzione nella pratica;*
- *valutarne l'impatto organizzativo e di risultato.*

Gli strumenti utilizzati per perseguire questi fini sono appunto linee guida clinico-organizzative, documenti di indirizzo all'implementazione e documenti di indirizzo alla valutazione dei servizi.